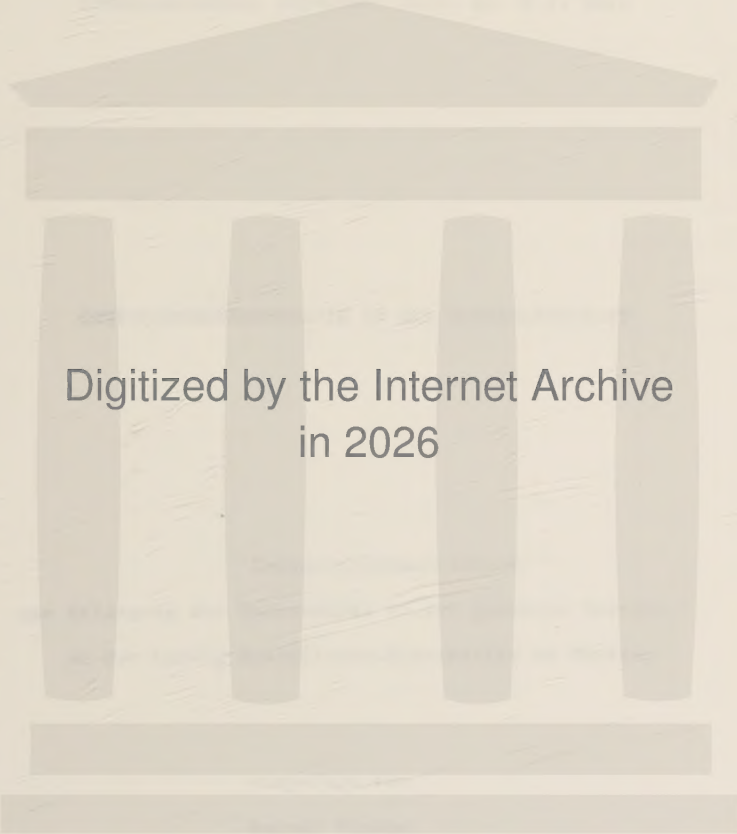


# **CORTICOSTEROIDTHERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT**

Werner Vietze

**1978**





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554610\\_0009](https://archive.org/details/IA41554610_0009)



Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

im Klinikum Großhadern

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. H.J. Karl

CORTICOSTEROIDTHERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Vietze

aus

Bischofswiesen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. L. Raith

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.J. Karl

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.6.1978



Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle  
Herrn Privat-Dozenten Dr. Ludwig Raith  
für die Überlassung des Themas, sowie für  
die zahlreichen freundlichen Ratschläge  
bei der Ausarbeitung danken



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                  | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <u>1. Einleitung</u>                                                                             |       |
| 1.1. Problemstellung.....                                                                        | 1     |
| 1.2. Material und Kriterien der Auswahl.....                                                     | 4     |
| <u>2. Grundlagen</u>                                                                             |       |
| 2.1. Veränderung des mütterlichen Cortisolspiegels während der Gravidität.....                   | 6     |
| 2.2. Transplazentare Passage von Corticosteroiden.....                                           | 7     |
| 2.3. Die fetalen Nebennieren und ihre funktionelle Bedeutung.....                                | 9     |
| <u>3. Einfluß der Corticoidmedikation auf die Gravidität und das Kind</u>                        |       |
| 3.1. Beeinflussung der mütterlichen Östrogenausscheidung durch exogene Corticosteroide.....      | 13    |
| 3.2. Einfluß der Corticosteroidbehandlung auf die Schwangerschaftsdauer und die Frühgeburtenrate |       |
| 3.2.1. Schwangerschaftsdauer.....                                                                | 19    |
| 3.2.2. Frühgeburtenrate.....                                                                     | 21    |
| 3.3. Aborthäufigkeit.....                                                                        | 23    |
| 3.4. Geburtsverlauf.....                                                                         | 26    |
| 3.5. Perinatale Mortalität.....                                                                  | 29    |
| 3.6. Fetale Wachstumsretardierung                                                                |       |
| 3.6.1. Tierexperimentelle Untersuchungen.....                                                    | 33    |
| 3.6.2. Geburtsgewichte.....                                                                      | 34    |
| 3.7. Mißbildungen.....                                                                           | 38    |
| 3.7.1. Gaumenspalten                                                                             |       |
| 3.7.1.1. Entwicklung des menschlichen Gaumens....                                                | 39    |

|                                                                                                                                   | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.7.1.2. Häufigkeit von spontanen Gaumenspalten<br>beim Menschen.....                                                             | 40    |
| 3.7.1.3. Gaumenspalten unter Corticosteroid-<br>therapie - Kasuistiken.....                                                       | 42    |
| 3.7.1.4. Tierexperimentelle Befunde.....                                                                                          | 48    |
| 3.7.2. Sonstige Mißbildungen.....                                                                                                 | 51    |
| 3.8. Nebenniereninsuffizienz beim Neugeborenen                                                                                    | 54    |
| 3.8.1. Klinische Hinweise.....                                                                                                    | 55    |
| 3.8.2. Autopsiebefunde.....                                                                                                       | 56    |
| <u>4. Indikationen für eine Corticosteroid-<br/>behandlung in der Gravidität.....</u>                                             | 59    |
| 4.1. Indikationen bei verschiedenen<br>mütterlichen Erkrankungen                                                                  |       |
| 4.1.1. Lupus erythematoses.....                                                                                                   | 61    |
| 4.1.2. Asthma bronchiale.....                                                                                                     | 64    |
| 4.1.3. Primär chronische Polyarthritits.....                                                                                      | 66    |
| 4.1.4. Idiopathische thrombozytopenische Purpura                                                                                  | 68    |
| 4.2. "Schwangerschaftsspezifische" Indikationen                                                                                   |       |
| 4.2.1. Rhesus-Unverträglichkeit - Morbus haemo-<br>lyticus neonatorum.....                                                        | 70    |
| 4.2.2. Schwangerschaftstoxikose (EPH-Gestose)..                                                                                   | 72    |
| 4.2.3. Hyperemesis gravidarum.....                                                                                                | 73    |
| 4.3. Unerwünschte Wirkungen der Cortison-<br>therapie bei der Mutter.....                                                         | 75    |
| <u>5. Zusammenfassung.....</u>                                                                                                    | 77    |
| <u>6. Tabellarischer Anhang</u>                                                                                                   |       |
| 6.1. Zusammenstellung von in der Literatur<br>veröffentlichten Fällen mit Corticoste-<br>roidbehandlung während der Gravidität... | 81    |
| 6.2. Äquivalenzdosen verschiedener<br>Corticosteroide.....                                                                        | 90    |
| <u>7. Literaturverzeichnis.....</u>                                                                                               | 91    |
| <u>8. Lebenslauf.....</u>                                                                                                         | 113   |

## 1. E I N L E I T U N G

### 1.1. Problemstellung

Bei verschiedenen Erkrankungen kann auch nach eingetretener Konzeption auf eine Therapie mit Corticosteroiden nicht verzichtet werden. Aufgrund der katabolen und proliferationshemmenden Wirkung der Glucocorticoide wurde schon bald eine Fruchtschädigung durch diese Hormone in Betracht gezogen. Diese Annahme schien sich nach der Veröffentlichung von Fraser (54) im Jahre 1951 zu bestätigen: Im Tierexperiment konnten mit Cortisoninjektionen bei trächtigen Mäusen bei der Nachkommenschaft Gaumenspalten erzeugt werden. Zwar ist bekannt, daß tierexperimentelle Ergebnisse nur begrenzt auf den Menschen übertragbar sind, dennoch wurde seither immer wieder vor einer unkritischen Anwendung von Cortisonderivaten in der Schwangerschaft gewarnt, besonders, nachdem auch beim Menschen Einzelbeobachtungen über Gaumenspalten und andere Mißbildungen nach Corticoidmedikation in der Gravidität mitgeteilt wurden.

In der Folgezeit wurden noch weitere mögliche negative Einflüsse einer Corticosteroidbehandlung in pharmakologischer Dosierung auf Schwangerschaft und Neugeborene diskutiert: Abortive Wirkung, Einfluß auf die Schwangerschaftsdauer, fetale Wachstumshemmung, allgemeines fetales Risiko (perinatale

Mortalität), Nebenniereninsuffizienz Neugeborener und - in letzter Zeit - Beeinflussung der mütterlichen Oestrogenausscheidung als Hinweis auf Plazenta-insuffizienz.

Andererseits wurde gleichzeitig - mit wechselndem Erfolg - Therapieversuche mit Corticosteroiden bei mit der Schwangerschaft assoziierten Indikationen unternommen (Rhesusinkompatibilität, Schwangerschafts-toxikose, Hyperemesis gravidarum, Prophylaxe des Atemnotsyndroms).

Während pharmazeutische Firmen die Schwangerschaft als "relative Kontraindikation" für eine pharmakodynamische Corticosteroidbehandlung ansehen, spiegeln die Therapieratschläge verschiedener Autoren in Übersichtsartikeln zu dieser Thematik ein unterschiedliches Bild wider, obwohl meist auf die gleichen Veröffentlichungen Bezug genommen wird:

Allgemein wird eine strenge Indikationsstellung befürwortet (51,74,94,98,101,175,190). Bezüglich der möglichen Teratogenität der Cortisonderivate wird einerseits auf ein Mißbildungsrisiko hingewiesen oder eine Kontraindikation im ersten Schwangerschaftstrimenon gefordert (5,78,94,102,173,174), andererseits dieses Risiko als gering oder nicht vorhanden betrachtet (4,10,16,17,38,74,113,118,119,163,187,193,212). Unterschiedliche Bedeutung wird auch dem Auftreten einer transitorischen Nebenniereninsuffizienz beim Neugeborenen (25,38,51,76,102,107,163,

187,190,195) und einer möglichen fetalen Wachstums-  
hemmung (10,84,118,119,163) beigemessen.

In dieser Arbeit wurden deshalb die in der Literatur  
veröffentlichten Fälle, die in der Schwangerschaft  
mit Corticosteroiden behandelt wurden, zusammenge-  
stellt, um Folgen dieser Therapie kritisch zu beurtei-  
len und dabei auch durch die mütterliche Grunderkran-  
kung verursachte Veränderungen in Betracht zu ziehen.

Die geringe Zahl der hier aufgeführten Fälle ist  
sicher nicht repräsentativ für die Häufigkeit einer  
Pharmakotherapie mit Cortisonderivaten in der Schwan-  
gerschaft, die weitaus größer sein muß:

Degenhardt (36) fand, daß unter 5752 Frauen, die Me-  
dikamente im ersten Schwangerschaftstrimenon einnah-  
men, immerhin an 129 Frauen (2,2 %) Corticosteroide  
verabreicht wurden. Es kann also davon ausgegangen  
werden, daß ein großer Teil von komplikationslos  
verlaufenen Schwangerschaften nicht oder ohne genaue  
Einzelangaben veröffentlicht ist, während andere  
Fälle gerade aufgrund der beobachteten Komplikatio-  
nen in der Literatur dokumentiert worden sind.

## 1.2. Material und Kriterien der Auswahl

Obwohl die Problematik der Corticosteroidtherapie in der Gravidität zeitweise in zahllosen Übersichtsartikeln medizinischer Zeitschriften behandelt wurde, gibt es vergleichsweise wenige Berichte, die genaue Angaben mit objektivierbaren Daten einzelner Fälle für eine Auswertung enthalten.

In diese Zusammenstellung wurden 233 Fälle von 80 verschiedenen Autoren aufgenommen. Dabei handelt es sich um 48 Einzeldarstellungen, 32 mal wurden mehrere Fälle von einem Autor beschrieben; dabei wurden auch von 3 Autoren näher dargestellte Einzelfälle aus den Sammelberichten berücksichtigt. Fälle, in denen Corticosteroide zur Substitutions-therapie angewendet wurden, sind immer außer Acht gelassen.

Als Kriterium für die Berücksichtigung eines Falles sollte der Bericht folgende Angaben beinhalten: Mütterliche Indikation für die Corticosteroidbehandlung, Zeitpunkt und Dauer der Applikation in der Gravidität (wobei sich die Dauer über einen längeren Zeitraum erstrecken sollte), Art und Dosierung des verwendeten Präparats (in pharmakologisch wirksamer Dosis), Angaben über Geburt und Neugeborenes (Geburtszeitpunkt, Geburtsgewicht etc.). Wenn in einigen Darstellungen diese Daten unvollständig angegeben sind, so wurden diese Fälle nur dann in die

Zusammenstellung aufgenommen, wenn sich aus dem jeweiligen Bericht besondere Hinweise für einzelne Abschnitte der Diskussion ergaben.

Für prozentuale Angaben zu bestimmten Gliederungspunkten wurden weitere, nicht einzeln ausgeführte Fälle aus 14 Sammelberichten herangezogen.

## 2. G R U N D L A G E N

### 2.1. Veränderung des mütterlichen Cortisolspiegels während der Gravidität

1959 isolierte Slaunwhite (179) ein Plasmaprotein, ein  $\alpha_1$ -Globulin, das eine hohe Affinität zu Cortisol besitzt und dieses Glucocorticoid spezifischer als andere Steroidhormone bindet. Er bezeichnete dieses Protein als Transcortin und stellt in derselben Arbeit fest, daß im Verlauf der Schwangerschaft der Transcortinspiegel erheblich ansteigt. Da proteingebundenes Cortisol biologisch inaktiv ist (180), finden sich bei Schwangeren gewöhnlich keine Zeichen von Hypercortizismus, obwohl die Plasmacortisolspiegel am Termin manchmal Werte wie beim Cushing-Syndrom erreichen (93). Der Anstieg des Plasmacortisols ist im zweiten Schwangerschaftstrimenon besonders evident: Während im ersten Trimenon die Werte nur leicht erhöht sind und um die Normalwerte streuen, sind sie am Ende der Gravidität bis auf das 3fache erhöht (194). Die Ursache dafür scheint in der vermehrten Produktion von Oestrogenen durch die fetoplazentare Einheit zu liegen (37): Die Applikation natürlicher wie synthetischer Oestrogene führt ebenfalls zu einer Erhöhung des Corticosteroidspiegels bei erhöhter Bindungskapazität des Transcortin (135,201).

Ob mit dem Anstieg des Cortisols eine erhöhte Produktion durch die mütterlichen Nebennieren verbunden ist, bleibt fraglich: Whitely (211) beobachtete bei der Autopsie von 24 Frauen, die während der Graviddität plötzlich gestorben sind, bei vollkommen normalem Gewicht der mütterlichen Nebennieren eine Verbreiterung des innersten Teiles der zona fasciculata, jedoch auch bereits zu Beginn der Schwangerschaft, bevor der Cortisolspiegel erhöht ist. In einer anderen Arbeit (9) wird jedoch über eine allgemeine Vergrößerung des Volumens der mütterlichen Nebennieren berichtet.

Da ein Beitrag des Feten zum erhöhten Cortisolspiegel - wenn überhaupt vorhanden - gering ist (37), wird vor allem ein verzögerter Cortisolkatabolismus diskutiert: In der Spätschwangerschaft ist die Halbwertszeit von Cortisol signifikant verlängert; während die Ausscheidung von Hydrocortison und der freien 17-Hydroxycorticosteroide ansteigt, nimmt die Ausscheidung der konjugierten und biologisch inaktiven Cortisolmetaboliten relativ ab (27,34,37,132).

## 2.2. Transplazentare Passage von Corticosteroiden

Migeon (133,134) fand 1957 durch Untersuchungen mit 4-C<sup>14</sup>-Cortisol bei 9 Schwangeren zum Termin (vor elektiver Sectio), daß Cortisol und/oder seine freien Metaboliten die Plazentarschranke

kreuzen können: Im Nabelschnurplasma betrug die freie Radioaktivität zwischen der Hälfte und einem Fünftel der entsprechenden mütterlichen Werte. Der Gesamtbe-  
trag radioaktiven Cortisols, das die Plazenta pas-  
sierte, machte 2 - 3 Prozent der an die Mutter ver-  
abreichten Dosis aus. In einer neueren Arbeit (1974)  
konnte Murphy (141) feststellen, daß Cortisol auf-  
grund der hohen Aktivität der 11 $\beta$ -Dehydrogenase in  
der Plazenta den Fetus zum Großteil (85 %) nicht in  
seiner biologisch aktiven Form erreicht, sondern zu  
Cortison umgewandelt wird. Die Untersuchungen wurden  
mit <sup>3</sup>H-Cortisol bei Frauen durchgeführt, die sich  
im 2. Schwangerschaftstrimenon einem therapeutischen  
Abort unterzogen.

Was die synthetischen Corticosteroide betrifft, so  
ist bekannt, daß sie eine geringere Affinität zum  
Transcortin besitzen (139). Obwohl kaum Untersuchen-  
gen über eine Plazentarpassage vorliegen, so wird  
doch ihr Übergang auf den Fetus vorausgesetzt: So  
hat sich in letzter Zeit Betamethason zur ante par-  
tum-Prophylaxe des Atemnotsyndroms in Fällen mit  
drohender Frühgeburt bewährt (114,46), wobei ein  
Einfluß der Corticosteroide auf Enzyme der Phospho-  
lipidsynthese in der fetalen menschlichen Lunge ver-  
mutet wird und ein signifikanter Anstieg des Leci-  
thin/Sphingomyelin-Verhältnisses im Fruchtwasser  
nach Glucocorticoidmedikation nachgewiesen werden  
konnte (183).

Mit  $^3\text{H}$ -Prednison/Prednisolon wurden von Beitins (11) 1972 Versuche bei 6 Schwangeren vor elektiver Sectio durchgeführt, um die Passage der Plazentarschranke für diese Cortisonderivate beim Menschen zu klären. Dabei kam es zu folgenden Ergebnissen: Gleich ob  $^3\text{H}$ -Prednison oder  $^3\text{H}$ -Prednisolon infundiert wurde, im mütterlichen Plasma war der  $^3\text{H}$ -Prednisolonspiegel signifikant erhöht, während die  $^3\text{H}$ -Prednisolonzkonzentration im mütterlichen und fetalen Plasma ähnlich hoch waren. Die  $^3\text{H}$ -Prednisolonzkonzentration war beim Feten zwar genauso hoch wie die  $^3\text{H}$ -Prednisonkonzentration, jedoch 8 - 10fach niedriger als bei der Mutter. Als Ursache dafür kommen sowohl die geringere Proteinbindung von Prednison, als auch ein Umwandlung von Prednisolon zu Prednison durch die Plazenta-Enzyme in Frage.

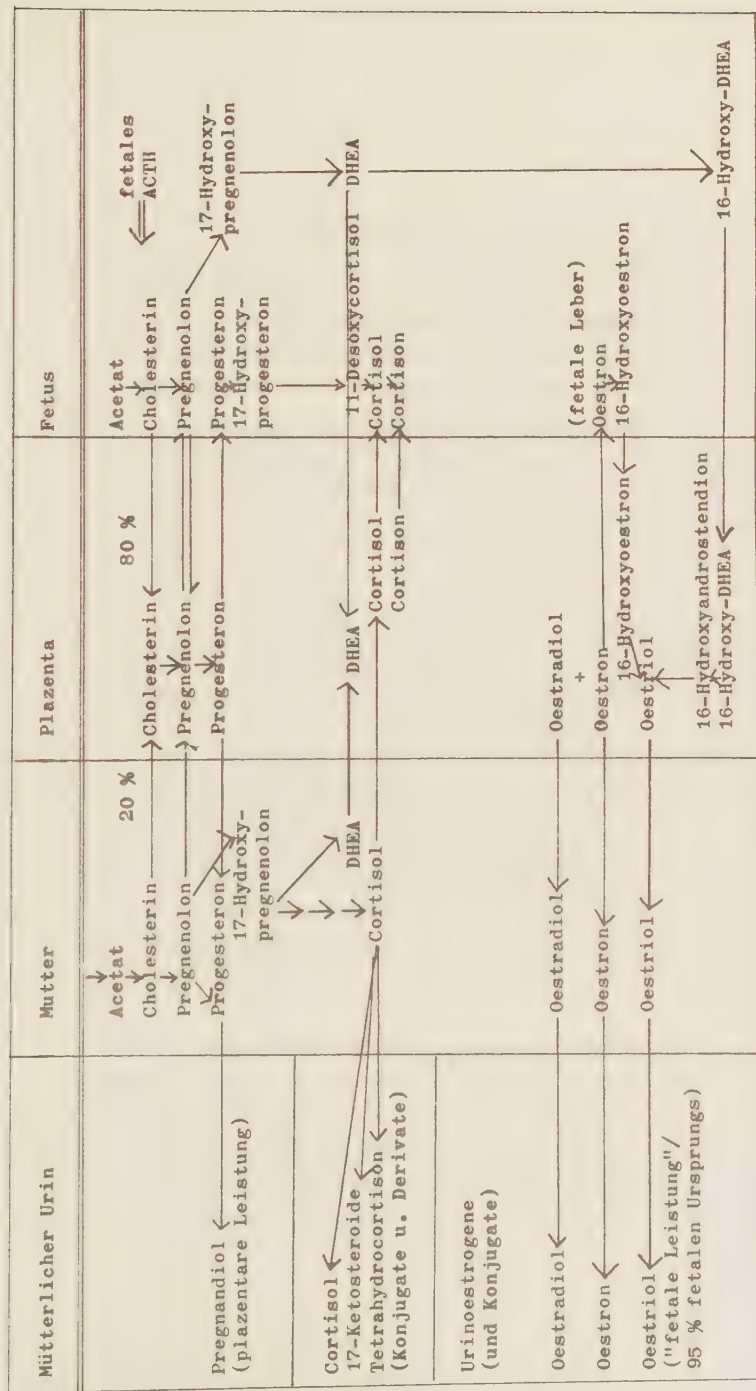
Es kann also davon ausgegangen werden, daß natürliche wie synthetische Glucocorticoide in einem bestimmten Verhältnis aus dem mütterlichen in den fetalen Kreislauf gelangen und zwar überwiegend in der dehydrierten Form.

### 2.3. Die fetalen Nebennieren und ihre funktionelle Bedeutung

Die Bedeutung der fetalen Nebennieren wird deutlich, wenn man die relative Größe dieser Organe im Verhältnis zum Körpergewicht des Feten betrachtet:

Am Ende der Embryonalentwicklung erreichen sie die relativ größte Ausdehnung (Verhältnis Nebennieren zu Körpergewicht: 1 : 171), aber auch am Ende der Schwangerschaft sind sie noch 10 - 20 mal größer als beim Erwachsenen, bezogen auf das Körpergewicht (112,146,170). Den größten Anteil am Organwachstum hat die Entwicklung der Innenzone (Cortex fetalis), die in der 2. Schwangerschaftshälfte 80 % des Gesamtgewichts beansprucht. Während sich nach der Geburt diese Fetalzone rasch zurückbildet, entwickelt sich die bekannte Dreischichtung der "adulten" Nebennierenrinde erst langsam (170). Das Wachstum der fetalen Nebennieren, nicht jedoch der Organinduktion, ist ACTH-abhängig; dieses trope Hormon konnte in fetalen Hypophysen zwischen der 16. und 22. Entwicklungswoche nachgewiesen werden. Auch beim Feten besteht dann der bekannte Regulationsmechanismus des negativen feed-back bezüglich der ACTH-Sekretion (52). Während mütterliches ACTH normalerweise den Fetus durch die Plazenta nicht erreichen kann, könnten jedoch mütterliche Corticosteroide, die die Plazentarschranke passieren, mit der fetalen Hypophysen-Nebennierenachse interferieren.

Die Fetalzone der Nebennierenrinde ist ein aktives, steroidhormonproduzierendes Organ (113). Durch in vitro wie in vivo-Untersuchungen sind bis heute zahlreiche Enzymsysteme in der fetalen Nebenniere nachgewiesen und mehrere Schritte des Steroidstoffwechsels in der fetoplazentaren Einheit einer Klärung nähergebracht worden.



DHEA = Dehydroepiandrosteron

Abb. 1: Schema der Steroidhormonproduktion in der Schwangerschaft  
modifiziert nach Wyss (216) und Angaben von Schindler (189)

Abbildung 1 zeigt eine schematische Übersicht über die Synthese von Steroidhormonen in der Schwangerschaft.

Was die Cortisolproduktion des Feten betrifft, so ist die fetale Nebenniere bereits im ersten Schwangerschafts-trimenon in der Lage, Cortisol und - in weit geringerem Ausmaß - Cortison zu sezernieren (140). Die Synthese in der ACTH-abhängigen Fetalzone dürfte dabei größtenteils ihren Ausgang vom Progesteron nehmen, und nicht, wie in der "adulten" Nebenniere, vom Cholesterin (146).

Mengenmäßig am bedeutsamsten ist jedoch die Synthese von Dehydroepiandrosteron (DHEA), die 4 bis 6 mal höher ist, als von Androstendion und Cortisol zusammen (189). Hierbei handelt es sich um die wichtigste Vorstufe der Oestrogene, deren Ausscheidung im mütterlichen Urin während der Schwangerschaft bedeutend ansteigt. Die Beobachtung niedriger Urinoestrogenwerte bei corticosteroidbehandelten Schwangeren weist also auch auf eine Hemmung der fetalen Hypophysen-Nebennierenachse hin.

### 3. EINFLUSS DER CORTICOID - MEDIKATION AUF DIE GRAVI - DITÄT UND DAS KIND

#### 3.1. Beeinflussung der mütterlichen Oestrogenaus- scheidung durch exogene Corticosteroide

In 32 der ausgewählten Fälle wurde die Ausscheidung von Oestrogenen im mütterlichen 24-Stunden-Urin gemessen (Tabelle 1, Abbildung 2). Die Werte dieser Bestimmung sind nur begrenzt vergleichbar, da die Bestimmungsmethoden erheblich variieren und somit auch die Normalwerte aus verschiedenen Laboratorien stark differieren. Außerdem wurden in 15 Fällen Oestriol und in 17 Fällen die Gesamtoestrogene im Urin bestimmt. Die Oestriolausscheidung ist am Ende der Gravidität jedoch etwa 1000 mal höher als in der Sekretionsphase, während die Zunahme von Oestradiol und Oestron nur das 100fache beträgt (21). Außerdem beträgt der Oestriolanteil an den Gesamtoestrogenen am Ende der Schwangerschaft 85 - 97 %.

In 20 Fällen lagen die Urinoestrogenwerte bei den steroidtherapierten Frauen unter den Mittelwerten für diesen Schwangerschaftszeitpunkt (siehe Abbildung 2). Bei einer Dosierung  $\geq 60$  mg Cortisol täglich lagen alle gemessenen Werte darunter, bei  $> 120$  mg sogar unter der Grenze des Normalbereichs.

| Kasuistik<br>Nr. (cf. 6.1.) | Tägl. Äq.-<br>Dosis (mg<br>Cortisol) | Zeitpunkt d.<br>Gravidität | Oestriol im<br>24h-Urin (mg) | Bestimmungs-<br>methode     | Geburt/<br>Befund d.<br>Kindes | Autor          |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|
| 30                          | 160                                  | 37.SSW                     | 7,2 +                        | Oakey                       | S./n.                          | Oakey (145)    |
| 33                          | 120                                  | 39.SSW                     | 18,0                         | Brown (20)                  | n./n.                          | Brown (22)     |
| 36                          | 120                                  | 35.SSW                     | 4,8 +                        | Oakey                       | E./F.                          | Oakey (145)    |
| 37                          | 120                                  | (33.)SSW                   | 3,9                          | Coyle (31)                  | S./F.                          | Wallace (202)  |
| 41                          | 100                                  | 37.SSW                     | 6,0                          | Brown                       | n./F.                          | Brown (22)     |
| 42                          | 100                                  | 35.SSW                     | 0,8                          | modif. Ittrich              | S./F.                          | Morrison (138) |
| 44                          | 90                                   | 36.SSW                     | 10,0                         | Brown (89)                  | n./F.                          | Brown (22)     |
| 45                          | 90                                   | 35.SSW                     | 5,1 +                        | Oakey                       | IUT                            | Oakey (145)    |
| 65                          | 60                                   | 37.SSW                     | 14,0                         | Brown                       | n./n.                          | Brown (22)     |
| 67                          | 60                                   | 37.SSW                     | 14,3 +                       | Oakey                       | n./s.f.d.                      | Oakey (145)    |
| 73                          | 50                                   | 39.SSW                     | 5,0                          | Brown                       | n./n.                          | Brown (22)     |
| 85                          | 40                                   | 37.SSW                     | 34,0 +                       | Oakey                       | n./s.f.d.                      | Oakey (145)    |
| 86                          | 40                                   | 37.SSW                     | 23,0 +                       | "                           | n./n.                          | "              |
| 99                          | 40                                   | 37.SSW                     | 21,0 +                       | "                           | n./n.                          | "              |
| 100                         | 40                                   | 37.SSW                     | 37,5 +                       | "                           | n./n.                          | "              |
| 105                         | 40                                   | (31.)SSW                   | 7,0                          | Brown                       | n./F.                          | Brown (22)     |
| 106                         | 40                                   | 37.SSW                     | 3,6 +                        | Oakey                       | n./s.f.d.                      | Oakey (145)    |
| 107                         | 40                                   | 35.SSW                     | 16,0                         | Brown                       | n./F.                          | Brown (22)     |
| 115                         | 30                                   | 37.SSW                     | 4,7 +                        | Oakey                       | NNT                            | Oakey (145)    |
| 117                         | 30                                   | 39.SSW                     | 9,0                          | ?                           | n./s.f.d.                      | Merkatz (128)  |
| 121                         | 25                                   | 37.SSW                     | 2,3 +                        | Oakey                       | IUT                            | Oakey (145)    |
| 127                         | 20                                   | 37.SSW                     | 8,0                          | ?                           | n./s.f.d.                      | Merkatz (128)  |
| 128                         | 20                                   | 37.SSW                     | 31,0                         | Brown                       | n./n.                          | Brown (22)     |
| 129                         | 20                                   | 37.SSW                     | 27,0 +                       | Oakey                       | S./n.                          | Oakey (145)    |
| 130                         | 20                                   | 37.SSW                     | 43,5 +                       | "                           | n./n.                          | "              |
| 131                         | 20                                   | 37.SSW                     | 26,0 +                       | "                           | n./n.                          | "              |
| 145                         | 10                                   | 37.SSW                     | 27,2 +                       | "                           | S./n.                          | "              |
| 146                         | 6,7                                  | 36.SSW                     | 2,5                          | Brown                       | n./F.                          | Brown (22)     |
| 151                         | 300                                  | (32.)SSW                   | 1,0 +                        | ?                           | n./F.                          | Badarau (7)    |
| 154                         | 267                                  | 37.SSW                     | 4,5                          | ?                           | n./n.                          | Wells (210)    |
| 158                         | 222                                  | 37.SSW                     | 3,5                          | Wotiz (215)                 | n./n.                          | Driscoll (42)  |
| 184                         | 100                                  | (33.)SSW                   | 7,0 +                        | Brown (20)/<br>Ittrich (89) | n./n.                          | Düssler (33)   |

Tab. 1: Oestrogenausscheidung und Neugeborenenbefunde von 32 Schwangerschaften, in denen die Patientinnen unterschiedliche Dosen von Corticosteroiden erhalten hatten

Abkürzungen:

+ = in diesen Fällen wurden die Gesamtoestrogene bestimmt  
 ( ) = nicht ausgewertet in Abb. 1  
 E. = Einleitung der Geburt  
 NNT = Neonataler Tod  
 s.f.d. = small for dates  
 n. = normal  
 S. = Sectio  
 F. = Frühgeburt  
 IUT = Intrauteriner Tod

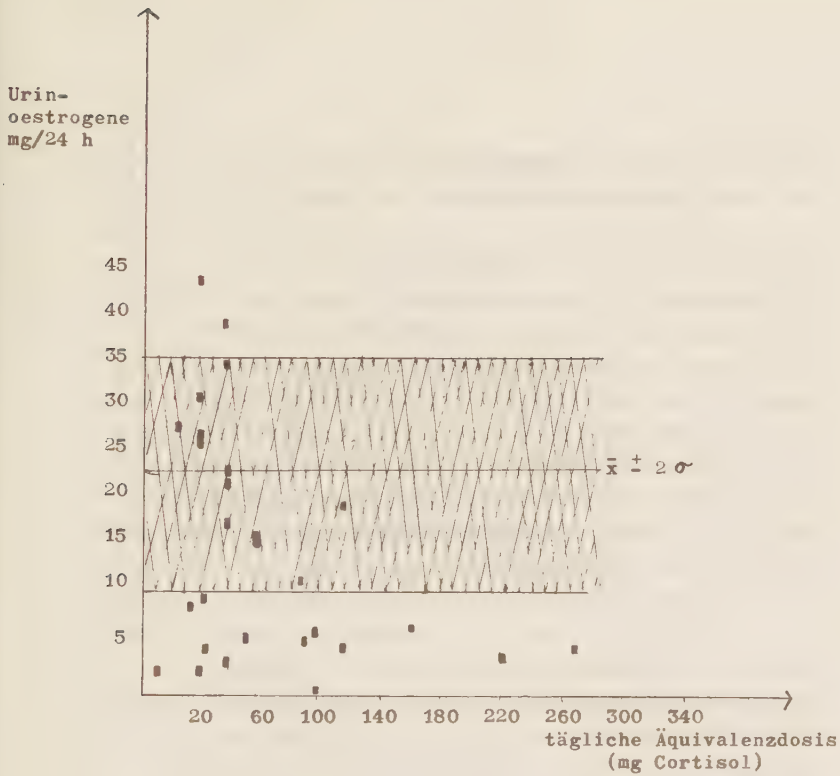


Abbildung 2: Oestrogenwerte zwischen der 35. und 39. Schwangerschaftswoche im 24-Stunden-Urin von 28 Schwangeren in Abhängigkeit von der applizierten Corticosteroiddosis. Normalbereich der Oestriolausscheidung in der 37. Schwangerschaftswoche nach Wyss (216)

Trotz der hohen Corticosteroiddosierung bestand in letzteren Fällen keine Gefährdung des Fetus.

Die drei perinatalen Todesfälle ereigneten sich unter niedrigeren Cortisoldosen, wobei in zwei Fällen (Nr. 45 und 115), die Oestriolausscheidung unter der 95 %-Streuung und in einem Fall, (Nr. 121), unter 3 mg/24 h lag, eine Grenze, die Coyle (31) normalerweise mit intrauterinem Fruchttod in Verbindung setzt. In zwei weiteren Fällen, (Nr. 42 und 146), lagen die Werte allerdings auch unter dieser Grenze, ohne daß hierbei außer dem zu frühen Geburtstermin perinatale Komplikationen assoziiert waren.

9 mal war die Geburt vor der 38. Schwangerschaftswoche, in 4 zusätzlichen Fällen waren die Neugeborenen definitionsgemäß "small for dates". Nur einmal (Fall Nr. 85) lagen hierbei die Oestriolwerte über den Normalwerten. Zweimal wurde wegen der Möglichkeit der intrauterinen Gefährdung des Fetus angesichts der niedrigen Oestriolwerte eine vorzeitige elektive Sectio durchgeführt (Fälle Nr. 37 und 42) und im Fall Nr. 36 die Geburt in der 35. Schwangerschaftswoche eingeleitet.

Oakey (145) gelangt bezüglich einer Dosisabhängigkeit zu folgendem Schluß: Nur bei einer Dosierung von Corticosteroiden unter 75 mg Cortisol täglich weisen niedrige Werte der Oestrogenausscheidung auf eine intrauterine Wachstumsstörung des Feten

hin, bei höheren Dosen sind die Werte corticosteroid-bedingt und erlauben keine Rückschlüsse auf den Zustand des Kindes.

Der Vergleich mit den anderen zitierten Fällen scheint diese Auffassung zu bestätigen, auch wenn Wallace (202) in einer Serie von 14 Schwangerschaften mit niedriger Oestrogenausscheidung feststellt: "Im Fall eines lebenden, nicht anencephalischen Neugeborenen weist eine niedrige Oestrogenausscheidung in der Spätschwangerschaft auf eine inadäquate Funktion der fetoplazentaren Einheit hin, und damit ist eine hohe Rate neonataler Erkrankungen und späterer neurologischer und psychologischer Abnormitäten verbunden."

#### Ursache der Hemmung der Oestriolproduktion durch Corticosteroide

Der Kausalzusammenhang zwischen der Corticosteroid-medikation und den niedrigen Urinoestrogenwerten wird von allen Autoren nicht in Frage gestellt. Nur Merkatz (128) läßt es offen, ob in seinen Fällen die niedrigen Oestriolwerte durch die Corticosteroidbehandlung oder durch die eingeschränkte Nierenfunktion (Prednisolongabe nach Nierentransplantation) bedingt sind. Dagegen bestehen über die Ursache der Hemmung der Oestrogenproduktion unterschiedliche Auffassungen. Brown (22) konnte durch Untersuchungen an 13 Schwangeren zeigen, daß einzelne Dosen von

Hydrocortison die Oestrogenausscheidung rasch senken, und zwar die Oestradiol- und Oestronfraktion stärker als die Oestriolfraction. Die Gabe von 2 x 100 mg Hydrocortison an einem Tag senkte innerhalb von zwei Tagen die Oestriolausscheidung auf 60 %, die Ausscheidung von Oestradiol auf 52 % und von Oestron auf 47 % der Ausgangswerte, die jedoch innerhalb von drei weiteren Tagen wieder erreicht wurden. Während er den Abfall von Oestron und Oestradiol durch die Suppression der mütterlichen Nebennierenrinde (NNR) erklärt, sieht er den Rückgang der Oestriolproduktion (fetale Leistung) durch den Übergang von Cortisol auf den Fetus und die Unterdrückung der Produktion fetaler Nebennierensteroiden verursacht.

Auch Cheatum (26), der den gleichen Effekt unter Dexamethason beobachtete, begründet den Oestrogenabfall mit der Hemmung der fetalen Hypophyse.

Wells (210) ist der Ansicht, daß ein Einfluß auf die fetale Nebenniere besteht, der jedoch so gering sei, daß keine Nebenniereninsuffizienz beim Neugeborenen beobachtet wird. Er betont die intakte Plazentafunktion, die durch eine normale Pregnandiolausscheidung dokumentiert wird.

Auch Driscoll (42) sieht die Ursache niedriger Oestriolwerte in der Hemmung fetaler NNR-Steroidvorstufen.

Dässler (33) kommt bei seiner Patientin zu ähnlichen Ergebnissen wie Brown. Nach einem Prednisonstoß von jeweils 50 mg an drei Tagen sank die Oestrogenausscheidung am 4. Tag bei Oestriol auf 56 %, bei Oestradiol

auf 33 % und bei Oestron auf 23 % des Ausgangswertes. Er erklärt jedoch auch den Oestriolabfall durch die Hemmung der mütterlichen Hypophyse, mit Suppression der mütterlichen Nebennierenrinde und verminderter Dehydroepiandrosteron (DHEA) - Produktion, wodurch dem Feten weniger Oestron und Oestradiol zur Oestriolsynthese zur Verfügung stehen sollen.

Morrison (183) vertritt die Auffassung, die niedrige Ausscheidung könnte ein Ergebnis direkter Hemmung plazentarer Enzymsysteme sein, nachdem in seinem Fall Blutcortisolbestimmungen beim Neugeborenen im Normbereich lagen, die für eine intakte Nebennierenrindenfunktion des Kindes sprechen, und zumal er eine alleinige Hemmung der mütterlichen Nebenniere für unwahrscheinlich hält.

### 3.2. Einfluß der Corticosteroidbehandlung auf die Schwangerschaftsdauer und Frühgeburtenrate

#### 3.2.1. Schwangerschaftsdauer

In 126 Fällen fand eine Corticosteroidbehandlung während der gesamten Gravidität statt (Fälle Nr. 25 - 150). Hierbei wurden 110 mal Angaben über den Geburtstermin gemacht, wobei in 109 Fällen die mittlere tägliche Dosierung bekannt war.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Entbindungstermine bei diesen Patientinnen.

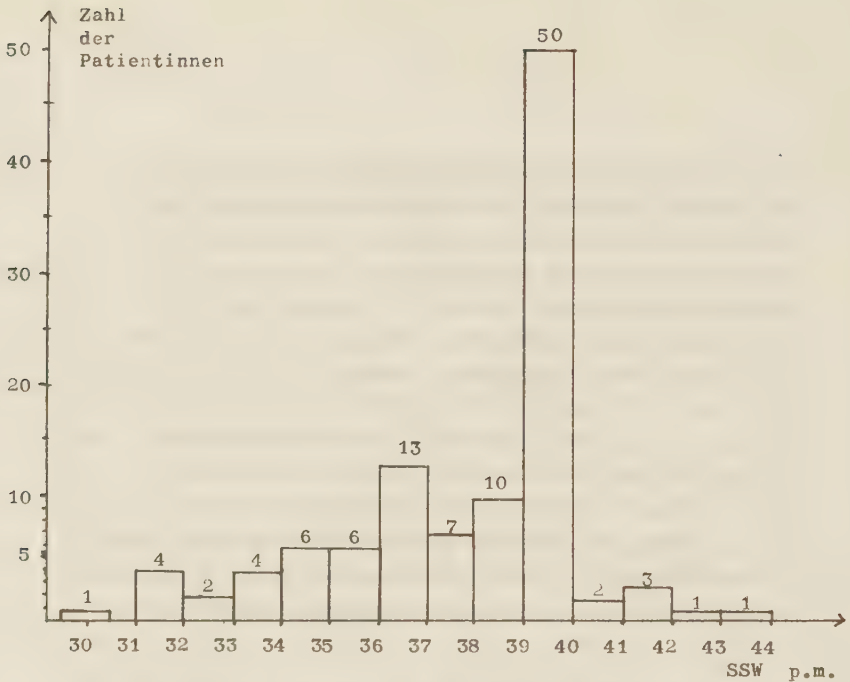


Abbildung 3: Verteilung der Entbindungstermine von 110 corticosteroidtherapierten Patientinnen

Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug 38,34 Schwangerschaftswochen (268 Tage) post menstruationem.

Martius (125) gibt den mittleren Normalwert dieser "falschen" Schwangerschaftsdauer mit 281 Tagen an.

Bei einer Aufgliederung der Schwangerschaftsdauer bezüglich der applizierten täglichen Corticosteroiddosis ergibt sich, daß bei 71 Patientinnen, die mit einer niedrigen täglichen Dosis unter 60 mg Hydrocortison behandelt wurden, der Entbindungstermin im

Mittel in der 39. Schwangerschaftswoche lag, während er bei den 38 Patientinnen, die eine höhere Dosis erhielten, in der 37. Woche lag.

### 3.2.2. Frühgeburtenrate

Die Angaben über die normale Frequenz von Frühgeborenen in den klinischen Statistiken schwanken zwischen 5 % und 15 % (125). Legt man die geburtshilfliche Definition der Frühgeburt (Schwangerschaftsbeendigung zwischen der 29. und 38. Woche zugrunde, so erhält man in den vorliegenden Fällen folgende Ergebnisse: 36 mal lag der Entbindungszeitpunkt vor der 38. Schwangerschaftswoche, dies entspricht einem Prozentsatz von 32,7 %. Unter Berücksichtigung der applizierten Dosis ergibt sich eine signifikant erhöhte Frühgeburtenrate bei den Schwangerschaften in denen höhere Corticosteroiddosen angewendet wurden (Tabelle 2).

| Zahl d. Schwanger-schaften | mittl. tägl. Äq.-Dosis (mg Hydrocortison) | Zahl der Geburten vor der 38. SSW p.m. |      |
|----------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|------|
|                            |                                           | n                                      | %    |
| 71                         | unter 60 mg                               | 15                                     | 21,1 |
| 38                         | 60 mg und darüber                         | 20                                     | 52,6 |
| gesamt 110 <sup>+</sup>    | variierend                                | 36 <sup>+</sup>                        | 32,7 |

Tabelle 2: Frühgeburtenrate (geburtshilfliche Definition) bei 110 Schwangerschaften in deren gesamtem Verlauf die Mütter mit Corticosteroiden behandelt wurden.

<sup>+</sup> in einem Fall wurde keine Dosisangabe gemacht

Geht man von der pädiatrischen Definition aus (Geburtsgewicht unter 2500 g) verändern sich in dieser Zusammenstellung die Ergebnisse nur unwesentlich (Tabelle 3).

| Zahl d. Schwanger-schaften | mittl. tgl. Äq.-Dosis (mg Hydrocortison) | Zahl der Geburten vor den 38. SSW p.m. |      |
|----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|------|
|                            |                                          | n                                      | %    |
| 67                         | unter 60 mg                              | 13                                     | 19,4 |
| 41                         | 60 mg und darüber                        | 20                                     | 48,8 |
| gesamt 109 <sup>+</sup>    | variierend                               | 34 <sup>+</sup>                        | 31,2 |

Tabelle 3: Anzahl der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, deren Mütter in der gesamten Gravidität mit Corticosteroiden behandelt wurden

<sup>+</sup>in einem Fall wurde keine Dosisangabe gemacht

Trotz der besonders bei höherer Dosierung deutlich erhöhten Frühgeburtenrate muß gerade hierbei auch die Schwere der zugrunde liegenden mütterlichen Erkrankung, die zur Behandlung mit Corticosteroiden geführt hatte, berücksichtigt werden.

Eine leicht erhöhte Frühgeburtenrate konnte auch Schatz (169) bei der Corticosteroidbehandlung von 70 Schwangerschaften bei Asthmapatientinnen feststellen.

### 3.3. Aborthäufigkeit

Im Tierversuch konnte durch die Gabe höherer Dosen von Corticosteroiden an trächtige Tiere (Mäuse, Kaninchen, Ratten) in einem hohen Prozentsatz die Gravität unterbrochen werden (29,35,55,127,158).

De Costa(35) fand eine Abortrate bis zu 68 %, als er trächtigen Kaninchen Cortisonacetat in einer Dosis von 15 mg (entsprechend 225 mg bei einer 60 kg schweren Frau)injizierte.

In den klinischen Berichten sind nur wenige Fälle beschrieben, in denen Fehlgeburten im Zusammenhang mit einer Corticosteroidbehandlung der Mutter auftraten, ja einige Autoren (19,67), behandelten Schwangere gerade wegen habitueller Abortneigung mit Cortisolderivaten in niedriger Dosierung.

In dieser Zusammenstellung konnten 10Aborte gefunden werden: De Costa (35) behandelte eine Patientin (Fall Nr. 2) 8 Wochen vor und in den ersten 6 Tagen nach der Konzeption wegen einer primär chronischen Polyarthrititis mit Cortisonacetat (50 - 300 mg, variierend). Die Patientin hatte in der 13. Schwangerschaftswoche eine Fehlgeburt, wobei die Untersuchung einen normalen Fetus bei unauffälliger Plazenta ergab. Auch bei einer anderen Patientin (Fall Nr. 9), die wegen eines rheumatischen Fiebers mit Mitralstenose unter Cortisonbehandlung stand und bei der ein therapeutischer Abort in der 5. Schwangerschaftswoche durchgeführt wurde, war der Embryo normal.

Popert (152) berichtet über eine Schwangere (Fall Nr. 15), die wegen primär chronischer Polyarthritits 10 mg Prednisolon pro Tag auch in den ersten 6 Schwangerschaftswochen einnahm und im 3. Monat abortierte, deren nächste Gravidität aber unter Prednisolon normal verlief, ebenso wie bei einer weiteren Patientin (Fall Nr. 8), die unter einer Therapie von 20 mg Prednisolon wegen eines Lupus erythematodes abortierte. In dem Bericht wird auch eine Patientin von Bywaters erwähnt, die an einer schweren primär chronischen Polyarthritits litt (152) und je zweimal unter Prednisolon (20 - 25 mg) und Triamcinolon (16 - 20 mg) Aborte hatte (Fälle Nr. 3 - 6). Hier scheint ebenso eine habituelle Fehlgeburtneigung vorzuliegen, wie im Fall von Rolf (161), in dem eine Asthmapatientin unter 10 mg Prednison zwei inkomplette missed abortions in der 19. und in der 14. Schwangerschaftswoche erlitt (Fälle Nr. 10 und 12). Einen weiteren Abort in der 14. Schwangerschaftswoche (Fall Nr. 19) zitiert Stevanović (188), wobei eine Schwangere wegen eines Pemphigus vulgaris unter Cortisontherapie stand. Auch bei dieser Patientin verlief eine zweite Schwangerschaft unter Prednison normal.

In den Sammelberichten (Tabelle 9, Seite 46) finden sich 8 weitere Fälle von Aborten während einer Corticosteroidbehandlung der Mutter: Schaefer (168) beobachtete einen Spontanabort und einen missed abortion unter 7 Asthmapatientinnen, Rees (154) fand 4 Aborte bei 13 Asthmapatientinnen, Schatz (169) sah nur

einen Spontanabort unter 70 Fällen mit Corticosteroidbehandlung wegen Asthmas. Yackel (217) berichtet über einen Abort in der 8. Schwangerschaftswoche bei der Behandlung einer primär chronischen Polyarthrititis.

Insgesamt sind also 18 Aborte unter 517 Schwangerschaften mit Corticosteroidbehandlung (284 aus den Sammelkasuistiken) beschrieben (3,5 %).

Die allgemeine Rate von registrierten Aborten in der Bevölkerung wird mit rund 10 % der Geburtenfrequenz angegeben (82).

Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für eine auf die Corticosteroidtherapie zurückzuführende erhöhte Aborthäufigkeit.

### 3.4. Geburtsverlauf

In 187 Fällen wurden Angaben über den Geburtsverlauf gemacht (Tabelle 4).

|                               | n   | %    |
|-------------------------------|-----|------|
| Normale (=spontane) Geburt    | 123 | 65,8 |
| Einleitung der Geburt         | 16  | 8,5  |
| Zangenextraktion              | 19  | 10,2 |
| Abdominelle Schnittentbindung | 29  | 15,5 |

Tabelle 4: Art der Entbindung bei 187 Patientinnen, die in der Gravidität mit Corticosteroiden behandelt wurden

Überdurchschnittlich hoch ist der Anteil abdomineller Schnittentbindungen, wobei zu berücksichtigen ist, daß in vielen Fällen wegen der mütterlichen Erkrankung und Indikation zur Corticosteroidtherapie eine elektive Sectio durchgeführt wurde.

Im Zusammenhang mit dem Geburtsverlauf stellt sich die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen während der Entbindung, nachdem die vaginale wie die operative Entbindung für die Mutter eine "Stress"-Situation darstellt und der mütterliche Organismus einen erhöhten Bedarf an Glucocorticoiden hat.

Popert (152) berichtet über eine Patientin mit Lupus erythematoses (Fall Nr. 79), die unter einer Langzeitbehandlung von 12,5 mg Prednisolon täglich stand; nach der in der 34. Schwangerschaftswoche plötzlich einsetzenden Geburt geriet die Frau trotz geringen Blutverlusts in einen Schockzustand, nachdem zuvor keine zusätzlichen Corticosteroide gegeben worden waren; durch die intravenöse Gabe von 100 mg Hydrocortison konnte eine weitgehende Normalisierung des Blutdrucks erreicht werden. Einen ähnlichen Zwischenfall beobachtete Popert allerdings auch bei einer anderen Patientin nach einer Schnittentbindung, obwohl die Prednisolonbehandlung niedriger dosiert war, schon länger zurücklag und eine prae- und intraoperative Gabe von Cortison stattfand.

Heys (81) schildert den Geburtsverlauf einer Patientin mit idiopathischen thrombocytopenischen Purpura (Fall Nr. 191), die 20 mg Prednisolon täglich einnahm und post partum einen Kollaps erlitt, ohne daß eine Blutung oder ein Trauma vorlag. Auch er deutet dieses Ereignis als sekundäre Nebenniereninsuffizienz der Mutter, zumal keine zusätzlichen Corticosteroid-dosen intra partum verabreicht worden waren.

Ein großer Teil der Autoren betont die Notwendigkeit der Gabe zusätzlicher Glucocorticosteroid-dosen während der Geburt (6,13,43,77,144,156,159,160).

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über das Vorgehen verschiedener Autoren bezüglich der Dosierung zusätzlicher Corticosteroide bei der Geburt.

| Autor                | Entbindung         | Zusätzliche Corticosteroidgabe                                 |                                                                |                                                    |
|----------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                      |                    | prae                                                           | intra                                                          | post partum                                        |
| Popert (152), 1962   | normal             | -                                                              | 200 mg Cortisonacetat i.m.                                     | 100 mg Hydrocortison i.v. alle 8 Std. (1 Tag lang) |
| Rolf (161), 1966     | normal/<br>Sectio  | 200 mg Cortisonacetat i.m. alle 6 Std. und/oder 40 - 80 U ACTH | 100 mg Hydrocortison i.v. (wenn notwendig)                     | 75 - 100 mg Cortisonacetat (8 Std. p.p.)           |
| Walsh (204), 1967    | normal             | 50 mg Cortisonacetat bei Wehenbeginn alle 6 Std. (2 Tage lang) |                                                                |                                                    |
| Yackel (217), 1966   | elektive<br>Sectio | 2 Tage prae OP 200 mg Cortisonacetat i.m.                      | 200 mg Cortisonacetat                                          | Fortsetzung der Therapie oral                      |
|                      | normal             | 200 mg Cortisonacetat i.m. bei Wehenbeginn                     | 100 mg Prednisolon-21phosphat alle 6 Std. adäquate Mengen i.v. | Fortsetzung der Therapie oral                      |
| Heys (81), 1966      | normal/<br>Sectio  |                                                                | 200 - 400 mg Hydrocortison i.v.                                |                                                    |
| Morrison (138), 1969 | Sectio             | 200 mg Hydrocortison vor Anästhesie                            |                                                                |                                                    |
| Silberman(177), 1962 | normal             |                                                                | Infusion mit 10 mg Hydrocortison pro Std.                      |                                                    |

Tabelle 5: Therapeutisches Vorgehen während der Entbindung von Patientinnen, die unter Corticosteroidlangzeittherapie standen

### 3.5. Perinatale Mortalität

In 45 Fällen dieser Zusammenstellung ereigneten sich perinatale Todesfälle, d.h., es wurden Kinder geboren, die vor, während und bis zu 7 Tagen nach der Geburt gestorben sind (WHO-Definition).

Davon waren 29 Totgeburten und 16 neonatale Todesfälle. Es stellt sich hierbei die Frage, ob diese hohe Mortalität in den einzelnen Fällen mit der mütterlichen Corticosteroidbehandlung zusammenhängt: In 9 Fällen, Fall Nr. 186, 189, 193, 194, 209, 210, 217, 220 und 227, wurden die Mütter wegen vorangehender Totgeburten aufgrund von Rhesus-Unverträglichkeit im II. und/oder III. Trimenon mit Cortison behandelt; die Kinder starben dennoch am Morbus haemolyticus neonatorum (macerierte Feten/Hydrops fetalis).

In 2 Fällen, Nr. 182 und 201, war eine Schwangerschaftstoxämie (EPH-Gestose) Indikation zur kurzfristigen Applikation von Corticosteroiden, der Fetus war also möglicherweise schon vor dem Beginn der Therapie intrauterin gefährdet. Um kurzfristige Corticosteroidgaben im I. Trimenon handelte es sich bei den Fällen Nr. 16 und 18 (Hyperemesisbehandlung). In 7 weiteren Berichten, Fälle Nr. 7, 11, 21, 152, 157, 163 und 172, erscheint ein Zusammenhang zwischen dem perinatalen Tod und der Cortisontherapie ebenfalls ausgeschlossen, zumal nur über kurze Perioden der Gravidität eine Behandlung stattgefunden hatte.

In 3 Fällen, 161, 171 und 191, waren idiopathische thrombozytopenische Purpura Indikation zur Cortisontherapie der Mütter; die Kinder wiesen bei der Autopsie intracranielle Blutungen auf, die Todesfälle haben offensichtlich eine gemeinsame Ursache in der mütterlichen Erkrankung.

Es verbleiben 22 perinatale Todesfälle unter 126 Schwangerschaften, in denen die Mütter ständig mit Corticosteroiden behandelt wurden; diese sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Aus den Sammelberichten, die sich auf eine Corticosteroidtherapie während der gesamten Schwangerschaft beziehen, ergeben sich folgende zusätzliche Fälle:

- Yackel (217) : 17 weitere Fälle, darunter 2 intrauterine Todesfälle (1 bei primär chronischer Polyarthritits, 1 bei Lupus erythematodes der Mutter)
- Walsh (204) : 24 weitere Fälle ohne perinatale Todesfälle
- Walsh (203) : 11 Fälle, darunter 2 Totgeburten (Asthma der Mütter)
- Rees (154) : 9 Fälle ohne perinatalen Todesfall
- Schatz (169) : 70 Fälle ohne perinatalen Todesfall

Insgesamt kam es also unter 257 Schwangerschaften mit Corticosteroidtherapie zu 26 perinatalen Todesfällen, das entspricht einer perinatalen Mortalität von 10,1 %. Die allgemeine perinatale Sterblichkeit liegt zwischen 2 % und 3,5 % (125), also drei- bis fünfmal niedriger.

Auch hier muß jedoch die mütterliche Erkrankung beachtet werden: So waren unter den 26 Fällen 8 mal die Mütter wegen Lupus erythematodes behandelt worden.

Eine weitere Ursache liegt sicherlich auch in der hohen Frühgeburtenrate.

Warrel (207) hält allerdings einen Zusammenhang mit der Corticosteroidapplikation für wahrscheinlich: In einer Vergleichsserie von 34 Schwangerschaften, in denen Prednisolon appliziert wurde und 34 Graviditäten ohne Corticosteroidbehandlung, aber mit jeweils gleicher Erkrankung bei ähnlichen Schweregrad, gleicher Parität und gleichem Alter der Mütter ergab sich folgender Gegensatz:

8 Totgeburten und 9 Risikogeburten unter den behandelten Fällen gegenüber 1 Totgeburt und 3 Frühgeburten in der unbehandelten Gruppe. Ein negativer Einfluß der Corticosteroide auf die Plazenta - unter Hinweis auf die tierexperimentellen Ergebnisse von Blackburn (14) - wird als Ursache fetaler intrauteriner Gefährdung angegeben. Obwohl in den 17 Fällen auf eine Plazentainsuffizienz hingewiesen wird, ist dies durch keine morphologischen Untersuchungen dokumentiert, nur in drei Fällen ist vermerkt, die Plazenta sei sehr klein gewesen.

| Fall<br>Nr.<br>wie im<br>Abschnitt<br>6.1. | Äq.-Ge-<br>samtdosis<br>(g Hydro-<br>cortison) | Art/Zeitpunkt<br>des Todes | Ursache                         | Autor |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------|
| 20                                         | 18,9                                           | NNT/24Std.p.p.             | Frühgeburt/Hypoxie              | (129) |
| 45                                         | 22,7                                           | IUT/36.SSW                 | ?                               | (145) |
| 52                                         | 21,4                                           | NNT/ 1Std.p.p.             | Atelektase                      | (156) |
| 55                                         | 19,6                                           | TG/35.SSW                  | Anencephalus                    | (207) |
| 68                                         | 13,4                                           | IUT/32.SSW                 | Plazentainsuffizienz            | (207) |
| 71                                         | 11,6                                           | IUT/30.SSW                 | ?                               | ( 73) |
| 74                                         | 14,2                                           | IUT/40.SSW                 | Nabelschnur um den<br>Hals      | (152) |
| 76                                         | 14,1                                           | TG/40.SSW                  | Plazentainsuffizienz?           | (207) |
| 78                                         | 12,3                                           | IUT/35.SSW                 | ?                               | ( 73) |
| 82                                         | 12,0                                           | IUT/43.SSW                 | Virusinfekt ?                   | (152) |
| 89                                         | 11,3                                           | TG/40.SSW                  | Plazentainsuffizienz?           | (207) |
| 90                                         | 11,3                                           | TG/40.SSW                  | Anencephalus                    | (207) |
| 91                                         | 11,3                                           | TG/40.SSW                  | Plazentainsuffizienz?           | (207) |
| 102                                        | 10,7                                           | NNT/ 2Std.p.p.             | Atelektase                      | (156) |
| 108                                        | 9,2                                            | IUT/33.SSW                 | Plazentainsuffizienz?           | (207) |
| 111                                        | 8,6                                            | IUT/36.SSW                 | Anoxie                          | (204) |
| 113                                        | 6,7                                            | IUT/ ?                     | ?                               | (204) |
| 115                                        | 8,5                                            | NNT/ 2Tg.p.p.              | multiple Mißbildg.              | (145) |
| 121                                        | 6,9                                            | IUT/37.SSW                 | ?                               | (145) |
| 123                                        | 5,2                                            | IUT/ ?                     | Ruptur von Pla-<br>zentagefäßen | (204) |
| 124                                        | 4,8                                            | IUT/40.SSW                 | Monster, Anencepha-<br>phalus   | (213) |
| 138                                        | 4,6                                            | IUT/33.SSW                 | Plazentainsuffizienz?           | (207) |

Tabelle 6: Perinatale Todesfälle von 22 Kindern deren Mütter während der gesamten Gravidität mit Corticosteroiden behandelt wurden

IUT = Intrauteriner Tod TG = Totgeburt NNT = Neonataler Tod

### 3.6. Fetale Wachstumsretardierung

#### 3.6.1. Tierexperimentelle Untersuchungen

Von zahlreichen Untersuchern wurde festgestellt, daß die Verabreichung von Cortisonderivaten an trächtige Versuchstiere eine Wachstumshemmung in der Nachkommenschaft verursacht: Größe und Gewicht der Feten von corticosteroidbehandelten Mäusen (61,90), Ratten (12,65,117,127,143,162) und Kaninchen (29,30,49,61) waren im Vergleich mit Kontrollgruppen signifikant vermindert. Nebel (143) fand bei Ratten eine Abhängigkeit der Gewichtsreduktion von der applizierten Dosis; auch Gabka (61) konnte bei Mäusen, nicht aber bei Kaninchen, eine Dosisabhängigkeit feststellen.

Über mögliche Ursachen der fetalen Wachstumsretardierung bestehen unterschiedliche Auffassungen: Courrier (29,30) und Blackburn (14) fanden morphologische Plazentaveränderungen, die für den negativen Einfluß der Corticosteroide auf die Nachkommenschaft verantwortlich gemacht werden. Demgegenüber nehmen Gothe und Lohmeyer (65) einen direkten Eingriff des Cortisons in den fetalen Stoffwechsel an (kataboler Effekt). Weiter wurden als Ursache der Wachstumshemmung durch Corticosteroide auch eine Hemmung des Wachstumshormons STH durch Cortison (53,75) oder ein bisher unbekanntes Nebennierensteroid (59) diskutiert.

### 3.6.2. Geburtsgewichte

In 165 Fällen, bei denen der Geburtstermin zwischen der 28. und 42. Schwangerschaftswoche post menstruationem lag, wurden Angaben über das Geburtsgewicht gemacht. Kinder, deren Mütter nur in den ersten Schwangerschaftswochen mit Corticosteroiden behandelt wurden, sind dabei nicht berücksichtigt. Die Einzeldaten sind aus der tabellarischen Zusammenstellung (6.1.) ersichtlich.

Das mittlere Geburtsgewicht beträgt bei diesen Kindern 2660 g, ist also wesentlich niedriger als das normale Geburtsgewicht von 3300 g (71). Hierbei ist jedoch die hohe Frühgeburtenrate zu berücksichtigen. In Tabelle 7 sind deshalb die mittleren Geburtsgewichte bezogen auf die entsprechende Woche der Entbindung zusammengestellt und mit den von Lubchenco (120) angegebenen Perzentilenwerten des intrauterinen Gewichts von Kindern einer Normalbevölkerung verglichen. Unterhalb der 10er Perzentile liegen die Geburtsgewichte von 36 Neugeborenen corticosteroidtherapierter Mütter (21,8 %); es sind also rund doppelt so viele Kinder wie zu erwarten wäre untergewichtig, bezogen auf den Geburtstermin. Hierbei waren 23 Mütter während der gesamten Schwangerschaft mit Cortisonderivaten behandelt worden, 19 mal war die in der gesamten Gravidität applizierte Äquivalenzdosis höher als 10 g Hydrocortison.

| Geb.-<br>zeit-<br>punkt<br>(SSW) | Fall-<br>zahl | Median-<br>werte der<br>Geburtsge-<br>wichte aus<br>d. Zusammen-<br>stellung (g) | Normalwerte nach<br>Lubchenco (120) |                      | Anzahl der<br>Fälle unter-<br>halb der 10er<br>Perzentile |
|----------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                  |               |                                                                                  | Median-<br>werte                    | 10er Per-<br>zentile |                                                           |
| 28                               | 1             | 1490                                                                             | 1150                                | 860                  | 0                                                         |
| 29                               | 2             | 1970                                                                             | 1270                                | 960                  | 0                                                         |
| 30                               | 1             | 965                                                                              | 1395                                | 1060                 | 1                                                         |
| 31                               | -             | -                                                                                | 1540                                | 1170                 | -                                                         |
| 32                               | 7             | 1560                                                                             | 1715                                | 1290                 | 2                                                         |
| 33                               | 8             | 2320                                                                             | 1920                                | 1440                 | 1                                                         |
| 34                               | 11            | 2490                                                                             | 2200                                | 1600                 | 2                                                         |
| 35                               | 7             | 1810                                                                             | 2485                                | 1800                 | 2                                                         |
| 36                               | 7             | 2070                                                                             | 2710                                | 2050                 | 3                                                         |
| 37                               | 25            | 2520                                                                             | 2900                                | 2260                 | 8                                                         |
| 38                               | 16            | 2675                                                                             | 3030                                | 2430                 | 5                                                         |
| 39                               | 15            | 2800                                                                             | 3140                                | 2550                 | 2                                                         |
| 40                               | 56            | 3075                                                                             | 3230                                | 2630                 | 10                                                        |
| 41                               | 5             | 3300                                                                             | 3290                                | 2690                 | 0                                                         |
| 42                               | 4             | 3255                                                                             | 3300                                | 2720                 | 0                                                         |

Tabelle 7: Medianwerte der Geburtsgewichte von 165 Neugeborenen corticosteroidbehandelter Mütter bei bekannter Schwangerschaftsdauer und Vergleich mit den Perzentilenwerten einer Normalbevölkerung

In der Abbildung 4 sind die Medianwerte der Geburtsgewichte der Kinder, die zwischen der 35. und 40. Woche geboren wurden, mit den von Harnack (71) angegebenen normalen Perzentilenkurven verglichen. Durchschnittlich liegen diese Werte 300 - 400 g (10 %) unter der normalen Mediankurve.

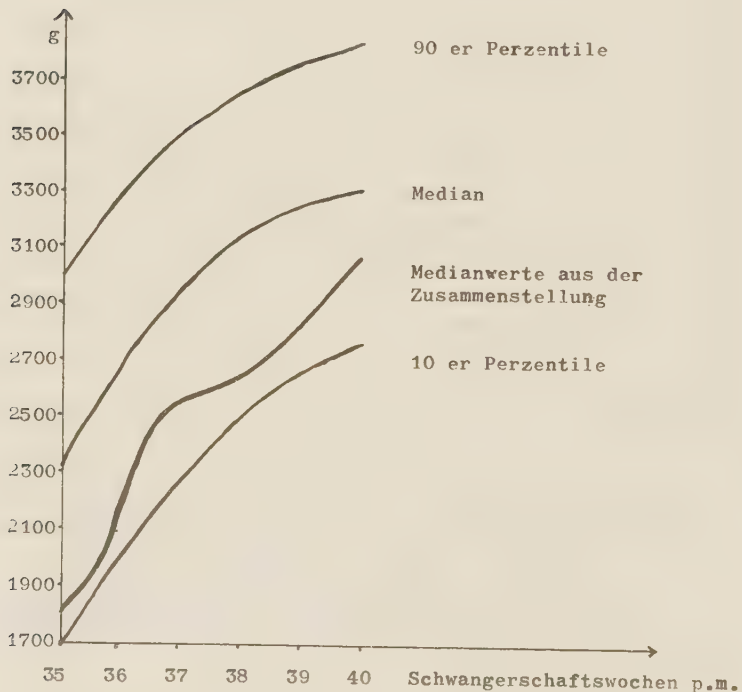


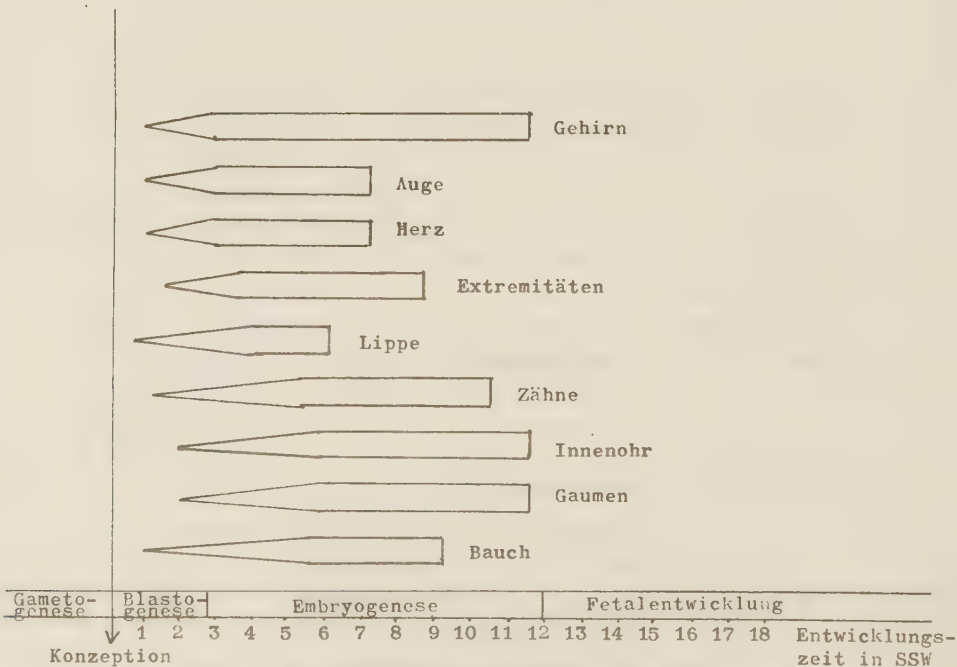
Abbildung 4: Medianwerte der Geburtsgewichte von Neugeborenen corticosteroidbehandelter Mütter im Vergleich mit der Perzentilenkurve des intrauterinen Gewichtswachstums nach Harnack (71)

Ein Zusammenhang zwischen der Gewichtsreduktion und der an die Mutter verabreichten Corticosteroiddosis ist nicht erkennbar. Auch bei niedriger Dosierung wurden Kinder mit geringem Gewicht und unter hohen Dosen normalgewichtige Kinder geboren. Die Art und Schwere der mütterlichen Erkrankung muß hierbei sicherlich mitberücksichtigt werden.

Offen bleibt die Frage, wie sich ein Wachstumsrückstand zum Geburtstermin auf die weitere Entwicklung dieser Kinder auswirkt, zumal fast in allen Fällen keine Nachuntersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt stattgefunden haben. In den Fällen Nr. 46 und 61 von Silverman (177), bei denen es sich um Frühgeburten mit extrem niedrigem Geburtsgewicht handelte, wird jedoch darauf hingewiesen, daß das Wachstum beider Kinder im Alter von 38 bzw. 21 Monaten im Normbereich lag und sie sich gut entwickelten. Blodgett (15), der bei der Anwendung von Corticosteroiden im Kindesalter deren Einfluß auf das Wachstum der Kinder untersuchte, betont, daß die Wachstumshemmung nach Absetzen des Cortisons oder nach Reduktion der Dosis reversibel ist, d.h., daß dann ein kompensatorischer Wachstumsschub stattfindet.

### 3.7. Mißbildungen

Der am häufigsten genannte Einwand gegen die Applikation von Cortisonpräparaten in der Gravidität ist die Befürchtung, daß dadurch gehäuft kindliche Mißbildungen, speziell Gaumenspalten, auftreten können. Voraussetzung für die Wirksamkeit von teratogenen Substanzen ist ihre Applikation in der Determinationsperiode. Die Art der erzeugten Mißbildung hängt davon ab, welche Organanlage zum Zeitpunkt der Teratogenwirkung am empfindlichsten war (Abbildung 5).



Während dieser Zeit (maximale Dicke der dargestellten Bahnen) ist in den entsprechenden Organen die Zellteilung besonders intensiv, und es sind bei Behandlung der Mutter mit teratogenen Substanzen Mißbildungen an diesen Organen zu erwarten (187).

Nur bei einer Corticosteroidbehandlung im ersten Schwangerschaftstrimenon (Fälle Nr. 1 - 150) können beobachtete Mißbildungen mit dieser Therapie in Verbindung gebracht werden.

### 3.7.1. Gaumenspalten

#### 3.7.1.1. Entwicklung des menschlichen Gaumens

Die Entwicklung des sekundären Gaumens beim menschlichen Embryo weist zwischen der 6. und 9. Entwicklungswoche (8. - 11. Schwangerschaftswoche post menstruationem) die intensivste Differenzierung auf. Die Gaumenplatten treten in der 6. Woche auf und sind noch schräg nach abwärts gerichtet, in der 7. Woche richten sie sich in die horizontale Lage auf, nähern sich dann während der 8. Woche einander in der Mittellinie und verschmelzen miteinander, während die Fortsätze mit dem aus dem Zwischenkiefersegment stammenden primären Gaumen bis zum foramen incisivum verschmelzen (111).

Stevenson (189) gibt zuerst den Schluß des vorderen Gaumens bis zum Ende der 7. Woche an, während die Fusion in der Mittellinie des hinteren Gaumens erst in der 9. Woche beginnen und nicht vor der 12. Woche abgeschlossen sein soll.

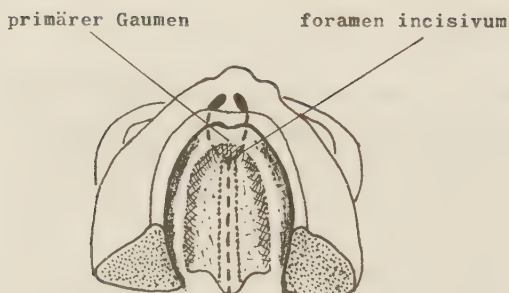


Abbildung 6: Ventralansicht von Gaumen, Gingiva,  
Lippe und Nase

Je nach Zeitpunkt der Fusionsstörung unterscheidet man somit folgende Spaltbildungen (vgl. Abb. 6) : Einseitige und beidseitige Lippen-, bzw. Lippen-Oberkieferspalten bis zum foramen incisivum, isolierte (postalveolare) Gaumenspalten und Gaumenspalten in Kombination mit Lippen-Kieferspalten.

Bei den im Tierexperiment mit Corticosteroiden erzeugten Spalten handelte es sich ausschließlich um isolierte postalveolare Gaumenspalten (88).

### 3.7.1.2. Häufigkeit von spontanen Gaumenspalten beim Menschen

Aufgrund der Vermutung einer gemeinsamen, genetisch bedingten Ätiologie der Lippen-Kieferspalten und der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erscheinen diese beiden Spaltbildungen in Statistiken gemeinsam, jedoch abgegrenzt gegenüber den isolierten hinteren Gaumenspalten. Eine Übersicht über die Spontanhäufigkeit dieser Mißbildungen gibt Tabelle 8.

| Autor                         | Herkunft                       | Zahl der<br>Geburten | Lippen-Kiefer-<br>(Gaumen)Spalten |       | isolierte<br>hintere<br>Gaumenspalten |       | Lippen-Kiefer-<br>Gaumenspalten<br>Gesamt (%) |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|
|                               |                                |                      | n                                 | %     | n                                     | %     |                                               |
| Curtis (32)<br>1961           | 1. Dänemark                    | 128306               | ?                                 | 0,11  | ?                                     | 0,04  | 0,15                                          |
|                               | 2. Montreal                    | 23879                | 25                                | 0,10  | 9                                     | 0,04  | 0,14                                          |
|                               | 3. Ontario                     | 305882               | 252                               | 0,08  | 67                                    | 0,02  | 0,10                                          |
| Stevenson (189)<br>(WHO) 1966 | 424 Zentren al<br>ler Erdteile | 416695               | 407                               | 0,098 | 97                                    | 0,023 | 0,121                                         |
| Degenhardt (36)               | Deutschland                    | 4880                 | ?                                 | ?     | ?                                     | ?     | 0,102                                         |

Tabelle 8: Untersuchungen über die Spontanhäufigkeit von Spaltbildungen im  
Lippen-Kiefer-Gaumenbereich

Bei Addition der Werte aus 2 - 4 ergeben sich unter 746456 Geburten 173 isolierte hintere Gaumenspalten, das entspricht einer Spontanhäufigkeit von 0,023 % oder 1 : 4350 Geburten, dieser Wert liegt niedriger als der von Fraser (57), der 1 : 2500 angibt.

Die anderen Spaltbildungen sind rund viermal so häufig. Stevenson (189) weist auf das geringe Ansteigen der Häufigkeit isolierter Gaumenspalten unter der Verwandtschaft Betroffener hin.

### 3.7.1.3. Gaumenspalten unter Corticosteroidtherapie - Kasuistiken

Über acht Fälle von Spaltbildungen im Lippen-Kiefer-Gaumenbereich wird in der Literatur im Zusammenhang mit einer Corticosteroidbehandlung während der Gravidität berichtet.

Zwei Fälle davon sind in Bongiovannis Übersichtsartikel (16) nur folgendermaßen erwähnt: "Zwei weitere Fälle von Gaumenspalten wurden von Grumbach beobachtet." Obwohl diese beiden Fälle in der Literatur nicht dokumentiert sind, wurden sie in fast allen Übersichtsartikeln zu diesem Thema mitberücksichtigt.

In zwei anderen Fällen ist aufgrund der Determinationszeit ein Zusammenhang mit der Cortisonbehandlung praktisch ausgeschlossen:

Bret (19) berichtet von einer Patientin (Fall Nr. 215), die wegen einer Störung im Proteinstoffwechsel mit drohender Frühgeburt in der Spätschwangerschaft ab der 30. Schwangerschaftswoche mit mittleren Cortisondosen (36 mg Cortisol täglich im Mittel) behandelt wurde. Das Kind wies bei der Geburt eine Gaumenspalte auf.

Yackel (217) erwähnt eine Patientin (Fall Nr. 232), die wegen schweren Asthmas im 3. Schwangerschaftstrimenon unbekannte Dosen von Dexamethason-21phosphat inhaliert hatte und deren Kind eine unilaterale Hasenscharte (Lippenspalte) aufwies.

Es bleiben also 4 Fälle, in denen über eine Corticosteroidbehandlung während der Embryonalperiode ausführlicher berichtet wird:

1) Harris (72), 1956, Fall Nr. 7

Eine 30-jährige Patientin wurde wegen einer idiopathischen Steatorrhoe in Unkenntnis der eingetretenen Gravidität mit Cortison behandelt, und zwar von der 6. bis zur 18. Schwangerschaftswoche in abfallender Dosierung: 300 mg (6. - 8. Schwangerschaftswoche), 200 mg (9.), 100 mg (10.), 50 mg (11./12.), 25 mg (12. - 18. Schwangerschaftswoche). Angesichts der nun erkannten Schwangerschaft wurde die Cortisontherapie abgesetzt. Drei Wochen nach dem erwarteten Geburtstermin gebar die Patientin spontan ein totes Kind, das eine große postalveolare Gaumenspalte aufwies, wie im Bericht durch eine Fotografie dokumentiert wird. Der Autopsiebefund ergab keine weiteren Anomalien, die Totgeburt wurde als Ergebnis intrauteriner Anoxie betrachtet.

2) Doig (40), 1956, Fall Nr. 54

Eine 26-jährige Patientin wurde auch während der Frühschwangerschaft wegen eines disseminierten Lupus erythematoses mit täglich 100 mg Cortison behandelt. Das Kind hatte eine Gaumenspalte, die die Weichteile mit einbezog (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte). Das unreife

Neugeborene ("small for dates", 36. SSW, 1220 g)  
starb in der Neugeborenenperiode an einer Broncho-  
pneumonie.

3) Popert (152), 1962, zitiert einen Fall von Bywaters.  
(Fall Nr. 22)

Die Patientin ist während der ersten 6 Monate der  
Schwangerschaft wegen einer primär chronischen Poly-  
arthritis mit 12,5 mg Prednisolon täglich behandelt  
worden. Das Kind wies bei der Geburt eine nicht näher  
beschriebene Gaumenspalte auf.

4) Wist (213), 1963, Fall Nr. 124

Die Patientin mit der Diagnose eines disseminierten  
Lupus erythematoses nahm in der gesamten, unauffäl-  
lig verlaufenen Schwangerschaft Triamcinolon in fol-  
gender Dosis ein:  
6 mg täglich in den ersten beiden Schwangerschaftsmon-  
aten, dann 1 1/2 Monate 4 mg, in den restlichen Mona-  
ten 2 mg. In einer schwierigen Geburt wurde ein totes  
"Monster" extrahiert, das unter multiplen Mißbildungen  
(Anencephalus, diverse Extremitätenmißbildungen, poly-  
cystische Nieren, hypoplastischer Penis) auch eine  
partielle Palatoschisis zeigte. "Der größte Teil des  
hinteren Gaumens war nicht geschlossen."

In zwei Fällen (Harris, Wist) handelte es sich also mit Sicherheit um isolierte hintere Gaumenspalten, wie sie im Tierexperiment mit Corticosteroiden erzeugt werden können. Unter den 150 Fällen, in denen in dieser Zusammenstellung eine Behandlung im 1. Schwangerschaftstrimenon dokumentiert ist, ergäbe sich für diese Mißbildung immerhin ein Prozentsatz von 1,3 %, also rund 58 mal höher als der Spontanhäufigkeit entspricht.

Bei der weit verbreiteten Anwendung von Corticosteroiden wäre allerdings eine weitaus größere Anzahl von Patientinnen zu erwarten, die in der Frühschwangerschaft mit Cortisonderivaten behandelt wurden, sicher auch häufig in Unkenntnis der eingetretenen Gravidität, Fälle, die in der Literatur nur deshalb nicht erfaßt sind, weil Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenes keine Besonderheiten ergaben. Einige Sammelberichte verschiedener Autoren (Tabelle 9) enthalten jedoch weitere Fälle mit Corticosteroidbehandlung in der Frühschwangerschaft.

Berücksichtigt man diese 184 Fälle, unter denen keine weiteren Gaumenspalten auftraten mit, so verändert sich der Prozentsatz für isolierte postalveolare Gaumenspalten auf 0,46 % und ist nur noch 20 mal höher als spontan. Die in den beobachteten Fällen von Gaumenspalten applizierten Dosen von Corticosteroiden waren bemerkenswert niedrig, lediglich im Fall von Harris wurde möglicherweise in der bezüglich des Gaumenplattenschlusses relevanten Determinationszeit

| Autor            | Zahl<br>der<br>SS | mütterl. Indikation                                                                                                      | Präparat                      | mittl. tgl.<br>Dosierung<br>(Äq.vgl. 6.2.) | Ergebnisse (Schwangerschaft/<br>Neugeborenes)                                                                      |
|------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schäfer<br>(168) | 7                 | Asthma                                                                                                                   | "Corticosteroide"             | ?                                          | 4 norm. Kinder, 1 Frühgeburt<br>1 Spontanabort, 1 missed abortion                                                  |
| Walsh<br>(203)   | 11                | Asthma                                                                                                                   | Prednisolon                   | 60                                         | 9 norm. Kinder, 2 Totgeburten                                                                                      |
| Gueguen<br>(67)  | 33                | Infertilität, vor-<br>hergehende Aborte                                                                                  | Prednisolon,<br>Hydrocortison | 14                                         | 33 norm. Kinder ohne Mißbildungen                                                                                  |
| Oppelt<br>(147)  | 83                | Hyperemesis gravidarum                                                                                                   | Prednison (+ACTH)             | 60                                         | 82 norm. Kinder, 1 Mißbildung                                                                                      |
| Rees<br>(154)    | 13                | Asthma                                                                                                                   | Prednison                     | 40                                         | 8 norm. Kinder, 1 Mißbildung<br>4 Aborte                                                                           |
| Schatz<br>(169)  | 70                | Asthma<br>Asthma, M. Crohn, L.E.<br>PCP, Colitis ulcerosa,<br>Dermatomyositis, inter-<br>stitielle Lungener-<br>krankung | "Corticosteroide"             | ?                                          | 71 Lebendgeburten, 1 Spontanabort<br>"keine erhöhte Zahl an Mißbildungen<br>im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung" |
| Walsh<br>(204)   | 28<br>+ (-4)      |                                                                                                                          | Prednisolon                   | 32                                         | 24 gesunde Kinder, 4 perinatale To-<br>desfälle (darunter 2 Mißbildungen)+                                         |
| Wells<br>(209)   | 29<br>+ (-3)      | Hyperemesis gravidarum                                                                                                   | Cortison                      | 40                                         | 26 normale Kinder, 2 neonatale To-<br>desfälle mit Mißbildungen,<br>1 weitere Mißbildung                           |
| Yackel<br>(217)  | 24<br>+ (-7)      | verschiedene (Asthma,<br>PCP, TTP u.a.)                                                                                  | variierend                    | ?                                          | 19 norm. Kinder, 2 intrauterine To-<br>desfälle, 2 Anomalien, 1 Abort                                              |

Tabelle 9: Sammelkasuistiken mit Angaben über eine Corticosteroidtherapie während der Frühschwangerschaft  
(n = 284 Fälle)

+ Die entsprechende Anzahl näher beschriebener Fälle dieser Autoren wurde in die Zusammenstellung der Einzelfälle (6.1.) übernommen.

eine Cortisondosis angewandt, die im Tierversuch allerdings nur bei Triamcinolon (Walker (199)) in ähnlicher Höhe, bezogen auf das Körpergewicht, teratogen war.

Bemerkenswert erscheint immerhin, daß im Falle von Wist gerade Triamcinolon - wenn auch in niedriger Dosis - das verwendete Präparat war. Ein Zusammenhang in diesen beiden Fällen kann nicht ausgeschlossen werden.

Andere Autoren weisen in ihren Berichten darauf hin, daß weitaus höhere Corticoidgaben in der Frühschwangerschaft keinerlei keimschädigende Wirkung zeigten: Lohmeyer (117) berichtet von einer Patientin (Fall Nr. 27), die wegen eines endogenen Ekzems während der gesamten Schwangerschaft Dexamethason in einer Dosierung von 15 - 20 mg pro Tag einnahm und deren Kind keinen Anhaltspunkt für einen angeborenen Fehler bot.

Heni (80) behandelte zwei Frauen (Fälle Nr. 25 und 26) ohne Kenntnis der eingetretenen Konzeption wegen unreifzelliger Leukose während der gesamten Gravidität mit 100 - 150 mg Prednison täglich. Beide Kinder wurden zur rechten Zeit geboren und entwickelten sich unauffällig.

Auch Kenny (100) sah bei der Anwendung von 40 mg Prednison pro Tag bei einer Patientin (Fall Nr. 28), die an schwerem Asthma litt, keine kindliche Mißbildung.

Auch in den Fällen Nr. 20 und 29 bis 42 traten keine Mißbildungen auf, obwohl die Dosis einem Äquivalent von täglich 100 mg Hydrocortison und darüber entsprach.

#### 3.7.1.4. Tierexperimentelle Befunde

In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Teratogenität von Corticosteroiden bezüglich des Gaumenschlusses vor allem bei Mäusen und Kaninchen wiederholt bestätigt (Tabelle 10).

Fraser (54) stellte 1951 die Kriterien für das Vorgehen zur Erzeugung postalveolarer Gaumenspalten bei Mäusen auf: Er injizierte trächtigen Tieren fünf verschiedener Stämme Cortisonacetat in unterschiedlicher Dosierung und zwar beginnend am 10. - 11. Entwicklungstag an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Der Gaumenplattenschluß bei Mäusen vollzieht sich am 14 1/2. Tag.

Je nach applizierter Dosis konnte er Gaumenspaltenquoten bis zu 79 %, später (56) bis zu 100 % erzielen, während in der Kontrollserie keine Gaumenspalten beobachtet wurden. Am effektivsten war eine tägliche Dosis von 2,5 mg, unter 0,625 mg war kein teratogener Effekt nachweisbar, und mit höheren Dosen wurden zunehmend Aborte und Resorptionen der Feten festgestellt (bei 10 mg ausschließlich). Wie bei allen weiteren Untersuchern variierten die Ergebnisse mit dem Stamm

| Autor                | Präparat          | tägl. Dosis an 4 Tagen d. Gravidität (mg) | % mediane postalveolare Gaumenspalten i.d.Nachkommensch. | Unterschiede n. Stamm | Kontrollserie/Gaumen-sp. ? | sonstige Beobachtungen i. d. Nachkommenschaft |
|----------------------|-------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|
| a) MÄUSEVERSUCHE     |                   |                                           |                                                          |                       |                            |                                               |
| Fraser(54)           | Cortison          | 2,5                                       | 79 %                                                     | +                     | +/0                        | andere Anomalien                              |
| Fraser(56)           | Cortison          | 2,5                                       | 4 % - 100%                                               | +                     |                            |                                               |
| Fraser(55)           | Cortison          | 5 - 15                                    | 0                                                        | +                     |                            | Abort/Resorption                              |
| Loevy(116)           | Cortison          | 1,25                                      | 36 % - 100%                                              | +                     | +/0,6% GS.mit              |                                               |
| Kalter(96)           | Cortison          | 1                                         | 12 %                                                     |                       | Hasenscharte               |                                               |
| Jacobs(90)           | Cortison          | 2,5                                       | 90 %                                                     |                       | +/0                        | Gewichtsreduktion                             |
| Warburton (205)      | Cortison          | Untersch. bei verschiedener Diät          |                                                          | 6 % - 100%            | +                          |                                               |
| Walker(199)          | Triamcinolon      | 0,0125                                    | 100 %                                                    | +                     |                            | Resorptionen bei höh. Dosis                   |
|                      | Hydrocortison     | 4                                         | 18 %                                                     | +                     |                            |                                               |
| Pinsky(151)          | Dexamethason      | 0,15                                      | 100 %                                                    | +                     |                            |                                               |
|                      | Prednisolon       | 1                                         | 77 %                                                     | +                     |                            |                                               |
| Ingalls (88)         | Hydrocortison     | 5 - 10 (einm.Inj.)                        | 47 %-100%                                                |                       |                            |                                               |
| Gabka(61)            | Prednisolon       | var.                                      | außerhalb der Determinationszeit                         |                       |                            | allg. Mißbildungen (15,8%)                    |
| b) KANINCHENVERSUCHE |                   |                                           |                                                          |                       |                            |                                               |
| Fainstat (49)        | Cortison          | 25 - 30                                   | 48,6 %                                                   |                       | +/0                        | Gewichts-Größenverminderung Resorption        |
| Walker (200)         | Triamcinolon      | 1                                         | 53 %                                                     | +                     |                            | 87% Resorpt. Resorption                       |
|                      | Dexamethason      | 1                                         | 61,5 %                                                   | +                     |                            |                                               |
|                      | Prednisolon       | 3                                         | 31 %                                                     |                       |                            |                                               |
|                      | Betamethason      | 1 - 4                                     | 34 %                                                     |                       |                            |                                               |
|                      | Methylprednisolon | 1 - 4                                     | 0                                                        |                       |                            |                                               |
| Gabka(61)            | Prednisolon       | var.                                      | außerhalb der Determinationszeit                         |                       |                            | Mikrowüchse                                   |

Tabelle 10: Häufigkeit der Gaumenspalten bei Mäusen und Kaninchen unter Corticosteroidzufuhr

(genetische Komponente) und mit dem Zeitpunkt der Injektion (Determinationszeit): Je später die Behandlung begonnen wurde, umso niedriger waren die Gaumenspaltenquoten. Unterschiede in der Teratogenität unter den verschiedenen Cortisonderivaten konnten Pinsky (151) und Walker (200) nachweisen: So sind Dexamethason und Triamcinolon besonders wirksam.

Kalter (96) kombinierte Corticosteroide mit einer hypocalorischen Diät, die allein schon teratogen ist. Während Fainstat (49) und Walker (200) beim Kaninchen ähnliche Ergebnisse erzielen konnten, war bei der Ratte Cortison allein unwirksam, potenzierte hier jedoch die teratogene Wirkung exzessiver Dosen von Vitamin A (214).

Die unterschiedliche teratogene Wirksamkeit von Corticosteroiden unter verschiedenen Tierspezies, ja unter verschiedenen Stämmen einer Spezies läßt es fragwürdig erscheinen, diese Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen. Auf das Körpergewicht bezogen wären Corticosteroiddosierungen, die weit außerhalb des therapeutischen Bereichs liegen, erforderlich. So entsprechen 2,5 mg bei einer 20 g schweren Maus 7,5 g bei einer 60 kg schweren Frau und die bei Mäusen teratogen unwirksame Dosis von 0,625 mg immerhin noch 1,875 g. Lediglich Walker (199) konnte mit Triamcinolon mit Dosen, die auf den Menschen umgerechnet im therapeutischen Bereich liegen, bei einem Mäusestamm Gaumenspalten erzeugen.

### 3.7.2. Sonstige Mißbildungen

Unter Berücksichtigung der beiden aufgetretenen Anomalien in den Sammelkasuistiken wurde insgesamt in 15 Fällen über Mißbildungen im Zusammenhang mit einer Corticosteroidbehandlung in der Frühschwangerschaft berichtet (Tabelle 11). In allen Fällen kamen nur niedrige bis mittlere tägliche Corticosteroiddosen zur Anwendung. Unter den schwerwiegenden Mißbildungen lagen 5 im Bereich des Gehirns und 3 im Bereich der Gefäße. In zwei Fällen erscheint ein Kausalzusammenhang wegen der besonders kurzfristigen Corticosteroidgabe fragwürdig:

Reisman (155) diskutiert das Auftreten eines Mikrocephalus (Fall Nr. 1) bei einem Kind, dessen Mutter am 55. Tag nach ihrer letzten Periode wegen eines Furunkels eine Penicillininjektion erhalten hatte, auf die sie eine allergische Reaktion zeigte und ihr am 58. Tag post menstruationem deshalb zweimal 100 mg Hydrocortison injiziert wurden. Die Mutter hatte während der Schwangerschaft keine weiteren Medikamente eingenommen.

Oppelt (147) berichtet von einer Patientin, die wegen Hyperemesis in der Frühschwangerschaft über einige Tage Prednison (insgesamt nur 30 mg) und ACTH (insgesamt nur 40 E) erhalten hatte. Das Kind, eine Frühgeburt mens VII - VIII, wies verschiedene Mißbildungen auf (Klumpfuß, offene Bauchfalte und Syndaktylie).

| Autor                      | Fall-Nr.<br>(cf. 6.1.) | mittl. Indikation     | Präparat          | mittl. tägl. Äq.-Dosis (mg) | aufgetretene Mißbildung                                |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Reisman (155)              | 1                      | allerg. Urticaria     | Hydrocortison     | 200                         | Microcephalus                                          |
| Wells <sup>+</sup> (209)   | 16                     | Hyperemesis           | Cortison          | 40                          | Hodenhochstand                                         |
| Guilbeau <sup>+</sup> (68) | 18                     | Hyperemesis           | Cortison          | 30                          | Aortenisthmusstenose                                   |
|                            | 23                     | Hyperemesis           | Cortison          | 31,6                        | Klumpfuß                                               |
| Warrel (207)               | 55                     | Lupus erythematoses   | Prednison         | 80                          | Anencephalus                                           |
| Rivière (157)              | 66                     | Rheumatoide Arthritis | Prednison         | 60                          | Transposition der großen Gefäße                        |
| Warrell (207)              | 90                     | Ekzem                 | Prednison         | 40                          | Anencephalus                                           |
| Walsh (204)                | 109                    | Asthma                | Prednison         | 34                          | Transposition der großen Gefäße                        |
|                            | 111                    | Asthma                | Prednison         | 34                          | Hypospadie                                             |
| Oakey (145)                | 115                    | Asthma                | Prednison         | 30                          | multiple Anomalien, ano-vaginale Fistel                |
| Yaackel (217)              | 142                    | Rheumatoide Arthritis | Triamcinolon      | 12,5                        | Anomalie der proximalen interphalangealen Gelenkkapsel |
| Maipas (121)               | 147                    | Colitis ulcerosa      | Cortison          | ?                           | Gastrochisis                                           |
|                            | 148                    | Asthma                | Cortison          | ?                           | Hydrocephalus                                          |
| Opelt (147)                | -                      | Hyperemesis           | Prednison (-ACTH) | 60                          | Klumpfuß, offene Bauchfalte, Syndaktylie               |
| Rees (154)                 | -                      | Asthma                | Prednison         | 40                          | Hydrocephalus, Spina bifida                            |

Tabelle 11: Mißbildungen nach Corticosteroidgabe in der Frühschwangerschaft (ohne Gaumenspalten)

<sup>+</sup>Die Veröffentlichungen von Wells und Guilbeau beziehen sich offensichtlich auf dieselben Fälle und wurden nur einmal berücksichtigt.

Bei dem Kryptorchismus im Fall Nr. 16 (Wells, 209) handelt es sich um eine relativ unbedeutende und nicht seltene Entwicklungsstörung. Auch die Gelenkkapselanomalie eines Fingers, die von Yackel (Fall Nr. 142) beschrieben wird, ist als geringfügiger Defekt zu betrachten.

Läßt man die letztgenannten 4 Fälle außer Acht, so ergibt sich unter Einbeziehung der 4 berichteten Gaumenspalten eine allgemeine Rate schwerer Mißbildungen von 15 Fällen unter den 434 gut dokumentierten Schwangerschaften mit Corticosteroidtherapie in der Frühschwangerschaft ( $\hat{=}$  3,46 %).

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit von angeborenen Mißbildungen in der Allgemeinbevölkerung schwanken außerordentlich, abhängig von der Definition und dem Untersuchungszeitpunkt (111).

Man kann jedoch davon ausgehen, daß schwerere Anomalien höchstens einen Prozentsatz von 1 % ausmachen (147). In den vorliegenden Fällen ist eine Beziehung zwischen der Anwendung von Corticosteroiden im ersten Schwangerschaftstrimenon und dem Auftreten kindlicher Mißbildungen einerseits nicht beweisbar, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. Eine Abhängigkeit von der applizierten Dosis und dem verwendeten Corticosterivat ist nicht erkennbar.

### 3.8. Nebenniereninsuffizienz beim Neugeborenen

Im Tierversuch konnten verschiedene Autoren durch Applikation von Corticosteroiden in der Spätgravidität an trächtige Ratten Veränderungen an den Nebennieren der Nachkommenschaft feststellen. Vermindertes Nebennierengewicht, hypoplastischer Cortex (2/164), Verschmälerung der zona fasciculata (13), verringerter Steroidgehalt der Rinde und um 50 % erniedrigter ACTH-Gehalt der Hypophyse (150) sind wesentliche Ergebnisse dieser Untersucher. Bei der Anwendung von ACTH bei trächtigen Rhesusäffchen wurden auch hier sehr kleine Nebennieren mit atrophischer zona fasciculata bei den Nachkommen beobachtet (171).

Seit dem von Hottinger (83) ausführlich dargestellten Fallbericht, wird in der Literatur in Übersichtsartikeln zum Problem der Corticosteroidtherapie in der Schwangerschaft immer wieder auf die Möglichkeit einer passageren sekundären Nebenniereninsuffizienz dieser Neugeborenen hingewiesen.

Bei den in dieser Zusammenstellung berücksichtigten Fällen wurden 22 mal Angaben über die Funktion der kindlichen Nebennieren gemacht, sei es durch klinische Hinweise (13 Fälle) oder durch Autopsiebefunde perinatal verstorbener Neugeborener (9 Fälle). Ein weiterer Autopsiebefund ist bei Kaufmann (98) zitiert.

### 3.8.1. Klinische Hinweise

Margulis (122) berichtet über ein Neugeborenes (Fall Nr. 139), dessen Mutter wegen Boeck'scher Sarkoidose während der Gravidität insgesamt 5010 mg Cortison erhalten hatte. Das reife Kind war 3 Tage lang lethargisch und cyanotisch, sein Zustand besserte sich jedoch allein auf Sauerstoffgabe hin. Dennoch vermuteten die Autoren eine mögliche hypoadrenale Funktion des Kindes.

Hottinger (83) schildert ausführlich die Krankengeschichte eines Neugeborenen (Fall Nr. 170), dessen Mutter wegen primär chronischer Polyarthrititis mit 40 mg Prednison behandelt worden war: Ab dem 9. Lebenstag ergab sich ein Krankheitsbild mit Exsiccose, Kollaps, Durchfall, Erbrechen und Salzverlust. Bluttransfusionen halfen nur kurzfristig, ein ACTH-Eosinophilentest verifiziert die Diagnose der "vorübergehenden passiven Nebenniereninsuffizienz". Mit 10 mg Cortison pro Tag besserte sich langsam der Zustand des Säuglings, erst nach 1 - 2 Monaten konnte die Cortisontherapie abgebaut werden, und die kindlichen Nebennieren erreichten ihre normale Funktion.

Bickel (13) beschreibt einen Zustand kindlicher Hypoglykämie 36 Stunden post partum (Fall Nr. 72), nachdem die Mutter wegen primär chronischer Polyarthrititis während der Gravidität 50 - 100 mg Cortison erhalten hatte. Durch die Gabe von 3 - 5 mg Cortison und 2 Einheiten ACTH normalisierte sich der Blutzucker des reifen Kindes.

Kenny (100) konnte bei den Neugeborenen von 5 Patientinnen (Fälle Nr. 28, 35, 47, 84 und 202) die Cortisolproduktionsrate bestimmen. Obwohl eine Corticosteroidlangzeitbehandlung in pharmakologischer Dosierung stattgefunden hatte, lagen diese Werte bei allen Kindern im Normalbereich, ebenso wie die Serumelektrolytspiegel. Ein Frühgeborenes (Fall Nr. 202) zeigte allerdings eine vorübergehende Hypoglykämie von 20 mg %.

Auch Morrison (138) fand bei dem von ihm berichteten Fall (Fall Nr. 42) normale Blutcortisol-, Serum- und Urinelektrolytwerte und sieht keinen Anhaltspunkt für eine fetale Nebennierensuppression. Wells (210, Fall Nr. 154) und Silberman (177, Fälle Nr. 46 und 61) betonen ebenfalls, daß die Neugeborenen keine Nebennierensteroiden benötigen. Lohmeyer (117, Fall Nr. 27) weist darauf hin, daß das Kind ohne Hormonzufuhr "durch intensive Pflege" über die kritische Phase der postpartalen Nebennierenrindeninsuffizienz gebracht werden konnte.

### 3.8.2. Autopsiebefunde

10 Fälle, bei denen eine Autopsie perinatal verstorbener Neugeborener mit Untersuchung der Nebennieren vorgenommen wurde, sind in Tabelle 12 zusammengestellt. In den ersten drei Fällen machen die Autoren die ungenügende kindliche Nebennierenfunktion aufgrund der

| Autor                               | Fall<br>Nr. | mütterl.<br>Ges-dos.<br>in SS<br>(Hydrocor-<br>tison/g) | kindliche Todesursache                                   | Nebennierenbefunde                                                                                                  |
|-------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oppenheimer (148)                   | 163         | 5,6                                                     | unreifes Neugeborenes,<br>hypoplasische Nebenniere       | Gewichtsreduktion, Hypoplasie,<br>Corticalnekrosen, Blutungen und<br>Cystenbildungen, keine Fetallzone<br>erkennbar |
| Vermelin (198)                      | 11          | 4,2                                                     | Tod intra partum, Erschöpfung<br>der fetalen Nebennieren | hypertrophiert, verminderter Li-<br>pidgehalt, keine Fetallzone erkennb.                                            |
| Neimann (zit. bei<br>Kaufmann) (98) | -           | ?                                                       | ? / Tod 3 Stunden nach Sectio                            | Atrophie                                                                                                            |
| Lacomme (108)                       | 207         | 2,8                                                     | Morbus haemolyticus neonatorum                           | Globale Verminderung, starke<br>Atrophie des fetalen Cortex                                                         |
| Walsh (204)                         | 109         | 8,4                                                     | Transposition der Großen Gefäße                          | Atrophie                                                                                                            |
| Oakey (145)                         | 115         | 8,5                                                     | multiple Mißbildungen ?                                  | Hypoplasie                                                                                                          |
| Rivière (157)                       | 217         | 4,1                                                     | Morbus haemolyticus neonatorum                           | isolierte, ausgedehnte Nekrosen<br>der Reticularis                                                                  |
| Preisler (153)                      | 186         | 14,0                                                    | Fruchtwasseraspiration, Anoxämie                         | normal                                                                                                              |
| Merrill (129)                       | 20          | 18,9                                                    | Frühgeburt (28. SSW)                                     | normal                                                                                                              |
| Frumin (60)                         | 210         | 5,6                                                     | Morbus haemolyticus neonatorum                           | normal                                                                                                              |

Tabelle 12: Autopsiebefunde an den Nebennieren von 10 neugeborenen, deren Mütter in der Gravidität mit Corticosteroiden behandelt wurden

mütterlichen Corticosteroideinnahme für den perinatalen Tod verantwortlich. Demgegenüber wurden in den drei letzten Fällen trotz wesentlich höherer Corticosteroidgesamtdosis der Mutter normale Nebennieren bei den Kindern gefunden.

Faßt man die klinischen und postmortalen Beobachtungen zusammen, so ergeben sich in 10 Fällen Anhaltspunkte für eine mögliche kindliche Nebenniereninsuffizienz. Unter 222 Neugeborenen corticosteroidbehandelter Mütter in dieser Zusammenstellung ergibt dies einen Anteil von 4,5 %, also eine doch beachtenswerte Nebenwirkung der Cortisontherapie in der Gravidität.

#### 4. I N D I K A T I O N E N F Ü R E I N E C O R - T I C O S T E R O I D B E H A N D L U N G W Ä P - R E N D D E R G R A V I D I T Ä T

In den vorangehenden Abschnitten wurde die mütterliche Erkrankung und die Indikation für die Corticosteroidtherapie nicht berücksichtigt. Es ergeben sich deshalb noch folgende Fragestellungen:

Welchen Einfluß hat die mütterliche Erkrankung ohne Corticosteroidbehandlung auf Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenes?

Welchen Einfluß hat die Corticoidapplikation auf den Krankheitsverlauf während der Gravidität?

Weiter soll noch das Problem der Cortisontherapie bei schwangerschaftsspezifischen Indikationen (Rhesus-Unverträglichkeit, Schwangerschaftstoxikose, Hyperemesis) diskutiert werden.

Abbildung 7 zeigt die Aufschlüsselung der 233 Fälle nach den verschiedenen Indikationen:

Lupus erythematoses, Asthma, primär chronische Polyarthrit und idiopathische thrombozytopenische Purpura sind dabei die häufigsten mütterlichen Allgemeinerkrankungen.

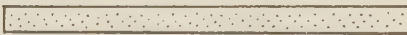
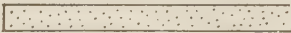
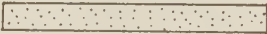
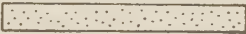
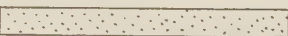
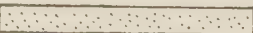
| <u>ERKRANKUNGEN</u>                            | <u>FALLZAHL</u> |                                                                                     |
|------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Lupus erythematodes                            | 39              |    |
| Asthma                                         | 38              |    |
| Primär chronische<br>Polyarthrititis           | 27              |    |
| Rhesusinkompatibilität                         | 25              |    |
| Idiopathische thrombo-<br>zytopenische Purpura | 23              |    |
| Sarkoidose                                     | 6               |    |
| Hämolytische Anämie                            | 6               |    |
| Schwangerschaftstoxikose<br>(EPH-Gestose)      | 6               |    |
| Colitis ulcerosa                               | 4               |    |
| Nephrotisches Syndrom                          | 4               |    |
| Hyperemesis gravidarum                         | 4               |  |
| Dermatologische Erkrankungen                   | 27              |  |
| Sonstige Indikationen                          | 24              |  |

Abbildung 7: Zusammenstellung der Erkrankungen, die Anlaß für eine Corticosteroidbehandlung in der Gravidität waren (233 Fälle)

#### 4.1. Indikationen bei verschiedenen mütterlichen Erkrankungen

##### 4.1.1. Lupus erythematoses

Frauen erkranken 2 - 3 mal häufiger als Männer an Lupus erythematoses; der Altersgipfel dieser Erkrankung liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, also im gebärfähigen Alter (131).

In dieser Zusammenstellung war der Lupus erythematoses mit 39 Fällen die häufigste Indikation für eine Corticosteroidbehandlung in der Gravidität. 32 mal fand eine Therapie während der gesamten Schwangerschaft, 5 mal im II. und/oder III. Trimenon, 2 mal nur im I. Trimenon statt. Je nachdem, wie akut das Krankheitsbild war, wurden tägliche Cortisol-Äquivalenzdosen zwischen 20 und 280 mg appliziert.

Tabelle 13 faßt die Angaben über Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenes, sowie den Krankheitsverlauf in diesen Fällen zusammen.

In der Tabelle 14 wurden diese Ergebnisse mit Berichten anderer Autoren über schwangerschaft und Lupus erythematoses verglichen. Eine Differenzierung in akuten und subakuten Lupus erythematoses wurde nicht übernommen. Bei den von Ellis & Bereston (47) im Jahr 1952 zusammengefaßten Fällen fand sicher keine Cortisonbehandlung statt, Garsenstein (62) macht nur bezüglich des Krankheitsverlaufs Angaben über Unterschiede bei Cortisontherapie. Aus der großen Zusammenstellung

| a) Angaben über Schwangerschaft/Neugeborenes |                                                                                 |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| reife, gesunde Kinder                        | 14                                                                              |
| Aborte                                       | 1                                                                               |
| Frühgeburten                                 | 12, zusätzlich 3 Kinder<br>"small for dates"                                    |
| Perinatale Todesfälle                        | 8 (5 intrauterin, 3 neonatal)<br>ein weiteres Kind starb<br>14 Tage post partum |
| darunter Mißbildungen                        | 3 (2 Gaumenspalten,<br>1 Anencephalus)                                          |
| b) Krankheitsverlauf in der Gravidität       |                                                                                 |
| Besserung                                    | 9 Fälle                                                                         |
| gleichbleibend                               | 9 "                                                                             |
| Verschlechterung                             | 11 "                                                                            |
| keine Angaben                                | 10 "                                                                            |
| mütterl. postpartale Todesfälle              | 4 "                                                                             |

Tabelle 13: Corticosteroidbehandlung in der Gravidität  
bei mütterlichem Lupus erythematodes (39 Fälle)

| Autor                 | Zahl<br>d. SS | Spon-<br>tan-<br>aborte | Früh-<br>geb.-<br>rate | peri-<br>nat.<br>Morta-<br>lität | Krankheitsverlauf<br>während d. Gravidität |                  |                            |
|-----------------------|---------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------|----------------------------|
|                       |               |                         |                        |                                  | Besse-<br>rung                             | unver-<br>ändert | Ver-<br>schlech-<br>terung |
| Donaldson<br>(41)     | 191           | 9,4%                    | 17,2%                  | 10%                              | 25%                                        | 62%              | 13%                        |
| Siguier<br>(176)      | 14            | 7,1%                    | 7,1%                   | 0                                | 50%                                        | 15%              | 35%                        |
| Garsenstein<br>(62)   | 40            | 15,0%                   | 22,5%                  | 12%                              | 33%                                        | 25%              | 42%                        |
| Ellis<br>(47)         | 69            | 9,0%                    | ?                      | 23%                              | 35%                                        | 25%              | 40%                        |
| Zusammen-<br>stellung | 39            | 2,6%                    | 30,8%                  | 20,5%                            | <sup>+</sup> 31%                           | <sup>+</sup> 31% | <sup>+</sup> 38%           |

Tabelle 14: Schwangerschaftsverlauf bei Lupus erythematodes

<sup>+</sup>bezogen auf 29 Fälle mit Angaben

von Donaldson (41) ist wie aus dem Bericht von Siguiier (176) nicht ersichtlich, in welchen Fällen möglicherweise eine Behandlung mit Glucocorticoiden durchgeführt wurde.

Die meisten Autoren sind sich einig, daß der Lupus erythematodes bei einer Schwangerschaft zu Fehl-, Früh- und Totgeburten führen kann (106).

Ein zusätzlicher negativer Einfluß von Corticosteroiden auf die Gravidität ergibt sich im Vergleich (Tabelle 11) allenfalls bezüglich der Frühgeburtenrate. Obwohl der Lupus erythematodes - Faktor die Plazenta passiert und im fetalen Blut nachgewiesen werden konnte, gibt es bisher keine Anhaltspunkte für eine Übertragung der Krankheit auf das Kind (8/ 142).

Der Einfluß der Gravidität auf den Krankheitsverlauf ist offensichtlich unterschiedlich, Remissionen wie Exazerbationen sind möglich. Häufig ist jedoch eine rapide Verschlechterung post partum mit einer hohen mütterlichen Sterblichkeit (41/58/62/131).

Donaldson (41) weist darauf hin, daß in seiner Serie nur eine Patientin während der Gravidität, 11 hingegen postpartal bzw. postabortal verstarben und sieht darin einen Zusammenhang mit der "Corticosteroidämie" in der Schwangerschaft. Auch in dieser Zusammenstellung kam es zu 4 mütterlichen Todesfällen post partum.

Die Durchführung einer therapeutischen Interruptio wird trotz der vielen fetalen Komplikationen allgemein abgelehnt: Donaldson (41) berichtet, daß es nach 18 therapeutischen Aborten nur in 3 Fällen zu einer Besserung des Lupus erythematodes kam, hingegen in 4 Fällen die Patientinnen nach dem Eingriff und Verschlimmerung des Leidens starben.

Auch Siguiet (176) berichtet von einem mütterlichen Todesfall kurz nach einem therapeutischen Schwangerschaftsabbruch.

Garsenstein (62) stellt fest, daß bei 17 Patientinnen ohne Prednisongabe sich 16 Exacerbationen der Krankheit während der Gravidität ereigneten, während unter 16 Prednison-Behandelten nur 8 neue Schübe beobachtet wurden.

#### 4.1.2. Asthma bronchiale

In einer großen Untersuchung fand Schäfer (168), daß 1 % aller Schwangeren an Asthma leiden.

Unter den hier berichteten Fällen befinden sich 38 Schwangerschaften, in denen Asthmatikerinnen mit Corticosteroiden behandelt wurden, 14 weitere von Walsh (204) nicht näher beschriebene Fälle mit normalen Kindern sind dabei hinzuzurechnen.

Die bei dieser Erkrankung beobachteten Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

|                       |                                                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| reife, gesunde Kinder | 31 (60 %)                                              |
| Aborte                | 2 ( 3,9 %)                                             |
| Frühgeburten          | 8 (15,4 %)<br>zwei weitere Kinder<br>"small for dates" |
| perinatale Todesfälle | 9 (17,3 %)                                             |
| Mißbildungen          | 5 ( 9,6 %)                                             |

Tabelle 15: Schwangerschaft und Geburt bei 52 cortico-steroidbehandelten Asthmatikerinnen

Fast alle Patientinnen wurden während der gesamten Schwangerschaft mit Corticosteroiden behandelt.

Es kam zu einem mütterlichen Todesfall (Fall Nr. 107) an einer Lungenembolie.

Schatz (169) fand unter 70 Schwangerschaften mit Cortisontherapie des Asthmas nur einen Spontanabort, eine leicht erhöhte Frühgeburtenrate, jedoch keinen perinatalen kindlichen oder mütterlichen Todesfall. Walsh (203) berichtet von 11 corticosteroidbehandelten Asthmatikerinnen: Unter den 11 Neugeborenen waren 2 Totgeburten. In der Serie von Schäfer (168) über Asthma und Schwangerschaft wurden 12 Frauen mit Corticosteroiden behandelt: Es kam zu 9 gesunden Kindern, einer Frühgeburt und 2 Aborten.

Barnes (8) findet keine erhöhte Neigung bei Asthmatikerinnen zu Fehl- und Frühgeburten. Schäfer (168) konnte unter 271 Patientinnen zwar eine erhöhte Abortrate (11 %) feststellen, die jedoch keine Relation zu den Asthmaanfällen aufwies.

Über den Krankheitsverlauf bei den hier berichteten Fällen wurden in nur 6 Fällen Mitteilungen gemacht: 4 mal mußte die Corticosteroiddosis erhöht werden, in zwei Fällen kam es zu einer Besserung. Schäfer (168) gibt an, daß das Leiden durch die Gravidität ziemlich unbeeinflußt bleibt. 93 % seiner Patientinnen überstanden die Schwangerschaft ohne schwere Anfälle, 3 % spürten eine Erleichterung, 4 % eine Verschlechterung ihres Zustandes während der Gravidität.

#### 4.1.3. Primär chronische Polyarthrititis

Schwangerschaft, Cortison und Polyarthrititis sind in einem bereits historischen Zusammenhang verknüpft: Die Beobachtung, daß diese Erkrankung während einer eingetretenen Gravidität häufig zu Remissionen neigt, führte zur Behandlung schwerer Fälle der primär chronischen Polyarthrititis mit Transfusionen von Schwangerenblut und Plazentaextrakten. Hench (79) bezog die Besserung auf die schwangerschaftsbedingte Zunahme des Corticoidspiegels, und so kam es zur Entdeckung der antirheumatischen Eigenschaften des Cortisons.

Barnes (8) betont die häufige Besserung der Polyarthrititis in der Schwangerschaft; häufig sei es möglich, die Pharmakotherapie bis nach der Geburt ganz abzusetzen. Nach Angaben von Kyank (106) verhindert eine Schwangerschaft jedoch nicht das Auftreten einer chronischen Polyarthrititis und die Symptomatik ist nur zeitweise verbessert.

Unter den 27 Fällen von chronischer Polyarthrititis in dieser Zusammenstellung finden sich 10 mal Angaben über den Krankheitsverlauf: 6 mal besserte sich das Krankheitsbild, es kam zu Remissionen, die Cortisontherapie konnte abgesetzt oder zumindest reduziert werden. In 4 Fällen wurde keine Besserung festgestellt.

Was Schwangerschaft und Neugeborenes betrifft, so kam es bei dieser Erkrankung zu folgenden Ergebnissen:

- 6 Aborte (davon 4 bei einer Patientin / habituelle Abortneigung ?)
- 2 Frühgeburten (ein weiteres Kind war "small for dates")
- 4 perinatale Todesfälle
- 3 Mißbildungen (darunter eine Gaumenspalte)

Die Geburtsgewichte der Kinder waren höher als bei anderen Erkrankungen (2990 g).

Vergleichbare Daten zwischen chronischer Polyarthrititis und Schwangerschaft ohne Corticosteroidbehandlung waren nicht erreichbar; Hart (73), der über 2 intrauterine Todesfälle unter Triamcinolon, bzw. Prednisolon berichtet

(Fälle 71 und 78), sieht jedoch kein erhöhtes fetales Risiko bei dieser Erkrankung an sich und mahnt daher zur Vorsicht bei der Corticosteroidbehandlung.

#### 4.1.4. Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Da die Manifestation der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura meist vor dem 25. Lebensjahr eintritt, ist ein Zusammentreffen dieser Erkrankung mit einer Schwangerschaft nicht selten (8).

23 Patientinnen aus dieser Zusammenstellung wurden - meist nur in der Spätschwangerschaft - mit Corticosteroiden behandelt.

Möbius (136) sieht die Ursache der Besserung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura in den ersten Monaten der Gravidität im erhöhten Blutcortisolspiegel der Schwangeren. Auch Szalontai (191), fand, daß diese Erkrankung in der Gravidität abgeschwächt verläuft. Jedoch manifestierte sich die Krankheit bei mehreren von Heys (81) zusammengestellten Fällen gerade während der Schwangerschaft.

Folgende Ergebnisse fanden sich bei den 23 Schwangerschaften:

Kein mütterlicher Todesfall, 6 Frühgeburten (einweites Kind "small for dates") und 3 (13 %) perinatale Todesfälle, die möglicherweise alle mit der mütterlichen Grundkrankheit zusammenhängen: Alle Kinder wiesen bei der Autopsie intracranielle Blutungen auf.

Barnes (8) weist auf das hohe fetale Risiko bezüglich intrauteriner Todesfälle hin. Unter der großen Literaturübersicht von Mendel (126) mit Analyse von 76 Schwangerschaften mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ohne Corticosteroidbehandlung) ergab sich eine perinatale Sterblichkeit von 19 %, eine Müttersterblichkeit von 1,6 %. 40 % der Kinder waren von angeborenen Purpura betroffen.

Tancer (192) fand bei 4 Kindern, deren Mütter mit Cortison bzw. ACTH behandelt worden waren, ebenso keine Zeichen der Erkrankung, wie Barnes (8) bei den Kindern von 6 ACTH-behandelten Patientinnen.

Aus dieser Zusammenstellung ist diesbezüglich jedoch kein positiver Einfluß der Corticosteroidtherapie ersichtlich: 10 der 23 Kinder (43,5 %) zeigten perinatale Krankheitserscheinungen (erniedrigte Thrombozytenwerte, Purpura, Petechien, Blutungen), die jedoch häufig rasch verschwanden. Auch eine Besserung des mütterlichen Krankheitsbildes allein durch die Corticosteroidtherapie wird in nur 3 Fällen berichtet, meist blieb der Verlauf unbeeinflusst.

#### 4.2. "Schwangerschaftsspezifische" Indikationen

##### 4.2.1. Rhesus-Unverträglichkeit - Morbus haemolyticus neonatorum

In den Jahren, in denen weniger die Nebenwirkungen der Pharmakotherapie mit Corticosteroiden im Vordergrund standen als heute, sondern den Arzneimitteln dieser Gruppe eher eine gewisse Omnipotenz bei verschiedenen Erkrankungen eingeräumt wurde, kamen Cortison und seine Derivate auch bei "schwangerschaftsspezifischen" Indikationen zur Anwendung.

Im Vordergrund stand dabei die Applikation von Corticosteroiden zur Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum bei sensibilisierten Schwangeren mit vorangehenden schweren Rhesus-Zwischenfällen. Wegen der Befürchtung der Teratogenität der Cortisonderivate wurde im allgemeinen erst im 2. Schwangerschaftstrimenon mit einer Behandlung begonnen. Bei den 25 Fällen, die in dieser Zusammenstellung mit aufgeführt sind, lag die dabei angewendete Dosis (tägliche Äquivalenzdosis) meist bei 80 mg Hydrocortison. Einen besonderen Erfolg eines derartigen Behandlungsversuchs konnte keiner der Autoren feststellen, die Antikörpertiter blieben meist unbeeinflusst, unter den Rh-positiven Kindern zeigten alle das Bild des Morbus haemolyticus, Austauschtransfusionen waren erforderlich, die perinatale Sterblichkeit dennoch hoch: 9 der 25 Kinder (36 %) starben perinatal, ein weiteres am 18. Tag post partum.

Die weiteren in der Literatur veröffentlichten Berichte mit dem Versuch, das Krankheitsbild des Morbus haemolyticus neonatorum durch eine Corticosteroidbehandlung während der Gravidität zu beeinflussen, enthalten unterschiedliche Ergebnisse und Interpretationen:

Hunter (87) fand 1955 unter 67 Fällen, in denen eine Cortison- oder ACTH-Behandlung durchgeführt wurde, nur 16 % perinatale Todesfälle und betont den günstigen Einfluß dieser Behandlung. Allerdings waren mehrere Kinder Rh-negativ.

Bei den von Sirbu (178) 1960 berichteten Fällen überlebten alle Kinder nach Austauschtransfusionen.

Hüter (86), der eine hochdosierte Prednisolonapplikation (50 mg pro Tag) einsetzte, befürwortet in schweren Fällen einen derartigen Behandlungsversuch, wenn er vor der 20. Schwangerschaftswoche begonnen wird: 11 von 15 Kindern überlebten.

Hingegen stellt Dyer (45) fest, wobei er über 13 perinatale Todesfälle unter 45 Fällen (29 %) nach Cortisongabe in der Gravidität berichtet, daß Cortison die fetalen Überlebenschancen nicht verbessert.

Dies bestätigte 1963 Lacomme (109) in einer Vergleichsserie von 52 Schwangerschaften, in denen Prednison gegeben wurde, und unbehandelten Frauen, die jeweils gleichviele vorausgehende Totgeburten hatten: Es ergab sich kein Einfluß durch die Corticosteroide: In beiden Gruppen lag die perinatale Mortalität über 40 %.

#### 4.2.2. Schwangerschaftstoxikose (EPH-Gestose)

Ein weiterer Therapieversuch mit Corticosteroiden in der Spätschwangerschaft wurde in den ersten Jahren der pharmakologischen Cortisonanwendung bei der Behandlung der Schwangerschaftstoxikose unternommen.

Moore (137) behandelte 1951 8 schwer erkrankte Schwangere teilweise sehr kurzfristig mit Dosen zwischen 100 und 300 mg Cortisonacetat. Der Erfolg der Behandlung wird in dem Bericht aufgrund der "klinischen Besserung" positiv bewertet, obwohl sich keine Senkung von Blutdruck und kein Rückgang der Ödeme ergab, sich in 5 Fällen sogar ein Aszites entwickelte und 3 Kinder perinatal verstarben.

Auch bei dem von Parviainen (149) 1951 berichteten Fall ergab sich kein positiver Einfluß von Cortisonacetat auf Blutdruck und Proteinurie, und ein mazerierter Fetus wurde geboren.

Bret (18) fand 1955, daß sich zusätzlich zu salzfreier Diät und strenger Bettruhe möglicherweise eine Cortisonapplikation günstig auswirken kann.

Offensichtlich ist in späteren Jahren nach genaueren Kenntnissen über die Cortisonwirkungen der Versuch, die Spätgestosen mit Corticoiden zu behandeln, wieder aufgegeben worden.

Tenney (193) stellte dazu 1959 fest:

"Es ist jetzt bekannt, daß Cortison in der Schwangerschaft von keinem, bzw. geringen Wert bei der Behandlung der Schwangerschaftstoxikose, Schwangerschaftskomplikationen und bei Rhesus-sensibilisierten Müttern ist."

#### 4.2.3. Hyperemesis gravidarum

Mit behandlungsbedürftigen Formen der Hyperemesis gravidarum kann in einem Verhältnis von 1 : 200 Schwangerschaften gerechnet werden (125).

Mehrere Autoren sehen in einer sekundären Insuffizienz des hypophysär-adrenalen Systems die wesentliche Ursache des schweren Schwangerschaftserbrechens und behandeln diese Erkrankung mit Corticosteroiden oder ACTH (48/85/99/147/172/184/185/186/196).

Künzel (103) konnte bei steroidhormonanalytischen Untersuchungen feststellen, daß die 17-Ketosteroidausscheidung bei diesen Patientinnen erniedrigt ist und sich nach ACTH-Applikation ebenso wie das klinische Bild normalisiert. Wells (209) berichtet von 29 Patientinnen mit schwerer Hyperemesis: Nach Gabe von 25 - 75 mg Cortison besserte sich der Zustand bei 23 Frauen innerhalb von 36 Stunden, während nach darauffolgender Placeboapplikation wieder Verschlechterungen beobachtet wurden.

Alle Autoren weisen auf die raschen und guten Erfolge einer niedrig dosierten Corticosteroid- oder ACTH-Behandlung hin.

Warm (206) hält jedoch eine derartige Therapie für unnötig, er spricht sich für eine ausschließlich symptomatische Behandlung aus.

Da es sich bei einer Corticosteroidtherapie dieser Frühgestose um eine kurzfristige (z.B. Oppelt (147): mittlere Behandlungsdauer: 9 Tage) und niedrigdosierte Therapie handelt, sind hierbei kaum negative Einflüsse bezüglich Schwangerschaft und Fetus zu erwarten, wenn auch Wells (209) über 3 beobachtete Mißbildungen berichtet und die meisten anderen Autoren keine Neugeborenenbefunde mitteilen. Oppelt (147) berichtet von einer Mißbildung unter 83 Kindern behandelter Frauen und betont, daß dies nicht einmal über der allgemeinen Mißbildungsrate liege, während sonst nach Hyperemesis eine Mißbildungsrate bis zu 10 % zu erwarten sei.

4.3. Unerwünschte Wirkungen der Cortisontherapie  
bei der Mutter

Art und Schwere der Nebenwirkungen bei einer pharmakologischen Therapie mit Cortisonderivaten sind von vielen Faktoren abhängig: Behandelte Erkrankung, konstitutionelle Faktoren der Patientin, Dauer der Medikation, applizierte Dosis und nicht zuletzt Art des verwendeten Corticosteroids.

Bei den hier aufgeführten Patientinnen beobachtete Nebenwirkungen sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

| ART DER NEBENWIRKUNG                      | FALLZAHL |
|-------------------------------------------|----------|
| Schwangerschaftsspätgestose (EPH-Gestose) | 11       |
| Entwicklung von Oedemen                   | 7        |
| Blutdruckanstieg                          | 2        |
| Cushingoide Veränderungen                 | 4        |
| Hyperglykämie, Glukosurie                 | 2        |
| Infektionen                               | 6        |
| Psychische Alterationen                   | 4        |
| Ulcusbeschwerden                          | 1        |
| verzögerte Wundheilung<br>post sectionem  | 1        |
| Kopfschmerzen                             | 1        |
| Nausea, Erbrechen                         | 1        |
| Nebenniereninsuffizienz<br>post partum    | 3        |

Tabelle 16: Nebenwirkungen der Corticosteroidtherapie  
bei der Mutter

Da in vielen Berichten mit einer Corticosteroid-Langzeittherapie kaum Angaben über die Verträglichkeit der Behandlung enthalten sind, läßt sich die Frage, ob in der Schwangerschaft die bekannten Nebenerscheinungen der Corticosteroide gehäuft oder verstärkt auftreten, nicht schlüssig beantworten.

Da in der Gravidität sich häufig ein latenter Diabetes manifestiert, ist die geringe Zahl der auftretenden Hyperglykämien bei zusätzlicher Steroidgabe eher überraschend. Bei den Infektionen handelte es sich in 4 Fällen um Harnwegsinfekte, bzw. Pyelonephritiden, die ohnehin in der Schwangerschaft häufig vorkommen. Eine gewisse Tendenz zum Auftreten einer Schwangerschaftstoxikose scheint jedoch nicht nur bei Cortison (5 Fälle), sondern auch bei Prednison/Prednisolon (6 Fälle) gegeben zu sein.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Risiko der Pharmakotherapie mit Corticosteroiden in der Gravidität wird sehr unterschiedlich beurteilt, zumal in der Literatur kaum genaue Untersuchungen an einem großen Kollektiv von behandelten Schwangeren vorliegen. In dieser Arbeit wurden 233 ausführlicher dokumentierte Fälle bei verschiedenen Erkrankungen zusammengestellt und mit mehreren Sammelberichten verglichen.

In der Schwangerschaft finden sich erhöhte Cortisolspiegel, offenbar weniger bedingt durch eine vermehrte Cortisolproduktion durch die mütterliche Nebenniere, als durch einen verzögerten Katabolismus und die erhöhte Bindungskapazität von Transcortin. In einem bestimmten Verhältnis findet eine transplazentare Passage von natürlichen und synthetischen Corticosteroiden statt; durch Dehydrogenierung in der Plazenta erreicht Cortisol den Feten als Cortison, Prednisolon als Prednison. Die Hypophysen-Nebennierenachse des Feten ist nach der 22. Schwangerschaftswoche funktionsfähig.

Exogene Corticosteroide beeinflussen die Steroidhormonproduktion der fetalen Nebennieren: Die Oestrogenausscheidung der Mutter ist bei pharmakologischer Corticosteroiddosierung signifikant erniedrigt.

Die Frühgeburtenrate war unter den zusammengestellten Fällen erhöht (32,7 %), besonders bei einer täglichen Äquivalenzdosis von über 60 mg Hydrocortison (52,6 %).

Im Gegensatz zu Tierexperimenten ergibt sich beim Menschen kein Anhaltspunkt für eine erhöhte Abortneigung nach Corticosteroidbehandlung in der Schwangerschaft: Unter 517 Schwangerschaften sind nur 18 Aborte (3,5 %) dokumentiert.

Unter den Geburten fand sich ein überdurchschnittlicher Anteil abdomineller Schnittentbindungen (15,5 %). Bei jeder Eptbindungsart muß nach einer Langzeitbehandlung - auch wenn sie länger zurückliegt - wegen einer steroidbedingten Nebenniereninsuffizienz an eine Erhöhung der Corticosteroiddosis gedacht werden. In 2 Fällen kam es zu einem postpartalen Schocksyndrom der Mutter.

Die allgemeine perinatale Mortalität war erhöht (10,1 %) - auch ohne Berücksichtigung von Fällen, in denen ein Zusammenhang mit der Cortisontherapie ausgeschlossen war.

Auch beim Menschen scheint durch die Corticoidmedikation in der Gravidität eine - wenn auch geringe - fetale Wachstumsretardierung bedingt zu sein: Unter 165 Neugeborenen lag das Geburtsgewicht in 36 Fällen (21,8 %) unterhalb der normalen 10er Perzentile, bezogen auf den Geburtstermin, die Kinder waren "small for dates", allgemein lag das Gewicht 300 - 400 g (10 %) unter den Normalwerten. Eine Abhängigkeit von der applizierten Dosis ist dabei jedoch nicht nachzuweisen.

Bei der Frage einer möglichen Teratogenität der Corticosteroide beim Menschen, stehen besonders die im Tierexperiment induzierten Gaumenspalten im Vordergrund. Die 6 in der Literatur beim Menschen dokumentierten Spaltbildungen im Lippen-Kiefer-Gaumenbereich wurden ausführlich dargestellt: Nur in zwei Fällen handelte es sich mit Sicherheit um isolierte hintere Gaumenspalten wie im Tierversuch. Ein Zusammenhang mit der Corticoidtherapie ist zwar nicht auszuschließen, jedoch wenig wahrscheinlich, nachdem über viele normale, gesunde Kinder berichtet wird, deren Mütter mit weitaus höheren Dosen behandelt wurden. Die im Tierversuch verwendete teratogene Dosis liegt - auf den Menschen bezogen - meist weit außerhalb des therapeutischen Bereichs. Die allgemeine Rate schwerer Mißbildungen betrug in dem ausgewerteten Kollektiv 3,46 % und lag somit sehr hoch.

Bei 10 Neugeborenen (4,5 %) ergaben sich Hinweise auf eine sekundäre passagere Nebenniereninsuffizienz, die durch klinische Befunde oder durch Autopsieberichte dokumentiert ist.

Da es sich bei den Indikationen für eine Corticosteroidbehandlung in der Gravidität häufig um schwere mütterliche Erkrankungen handelt, muß auch ein Einfluß dieser Krankheiten auf Schwangerschaft und Neugeborenes berücksichtigt werden: Für die häufigsten Krankheitsbilder aus dem Kollektiv, Lupus erythematodes, Asthma,

primär chronische Polyarthrit, idiopathische thrombozytopenische Purpura werden Zusammenhänge näher dargestellt: Beim Lupus erythematodes sind auch ohne Corticosteroidtherapie Abortrate, Frühgeburtenrate und perinatale Mortalität erhöht. Idiopathische thrombozytopenische Purpura manifestieren sich gelegentlich auch bei den Neugeborenen und bedingen eine erhöhte perinatale Mortalität.

Unter den "schwangerschaftsspezifischen Indikationen" hat sich eine Corticosteroidapplikation bei der Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum und bei der Behandlung der Schwangerschaftstoxikose nicht bewährt.

Was die unerwünschten Wirkungen der Corticosteroidtherapie bei der Mutter betrifft, ergibt sich unter den ausgewerteten Fällen kein Hinweis für ein gehäuftes Auftreten in der Gravidität. In der Spätschwangerschaft zeigt sich jedoch eine Tendenz zur Entwicklung einer Schwangerschaftstoxikose.

## 6. TABELLARISCHER ANHANG

### 6.1. Zusammenstellung von in der Literatur veröffentlichten Fällen mit Corticosteroidbehandlung während der Gravidität

Die 233 ausgewerteten Fälle wurden nach folgenden zwei Gesichtspunkten geordnet:

#### 1. Zeitpunkt der Applikation des Corticosteroids

- a) Behandlung ausschließlich im 1. Schwangerschafts-Trimenon: Fälle 1 - 19
- b) Behandlung im 1. und 2. Schwangerschafts-Trimenon: Fälle 20 - 24
- c) Behandlung während der gesamten Gravidität: Fälle 25 - 150
- d) Behandlung im 2. und/oder 3. Schwangerschafts-Trimenon: Fälle 151 - 233

#### 2. Höhe der applizierten mittleren täglichen Äquivalenzdosis - bezogen auf Hydrocortison (siehe 6.2.).

Innerhalb der Gruppen 1 a - d ist diese Dosis mit steigender Fall Nr. abfallend.

Abkürzungen:                      SSW = Schwangerschaftswochen

Indikationen:

|                                                                   |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| A. = Asthma                                                       | NS = Nephrotisches Syndrom                                                         |
| EPH = Edema, Proteinuria, Hypertension                            | PCP = Primär chronische Polyarthrit                                                |
| H.E. = Hyperemesis gravidarum                                     | S = Sarkoidose (Morbus Boeck)                                                      |
| ITP = Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhoff) | M.h.n. = Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum bei Rhesus-Inkompatibilität |
| L.E. = Lupus erythematoses                                        |                                                                                    |

Abkürzungen der Präparate wie in 6.2.

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgl.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 1           | Urticaria                                             | am 58.<br>Tag p.m.                           | HC                 | 200                           | 0,2                            | 37.                           | 1600                       | (155)       |
| 2           | PCP                                                   | 0 - 1                                        | C                  | 150                           | 0,9                            | 14.                           | Abort                      | ( 35)       |
| 3           | PCP                                                   | 1.- ?                                        | PL                 | 90                            | ?                              |                               | Abort                      | (152)       |
| 4           | PCP                                                   | 1.- ?                                        | PL                 | 90                            | ?                              |                               | Abort                      | (152)       |
| 5           | PCP                                                   | 1.- ?                                        | TC                 | 90                            | ?                              |                               | Abort                      | (152)       |
| 6           | PCP                                                   | 1.- ?                                        | TC                 | 90                            | ?                              |                               | Abort                      | (152)       |
| 7           | idiopathische<br>Steatorrhoe                          | 6.-18.                                       | C                  | 80                            | 4,8                            | 43.                           | 2950                       | ( 72)       |
| 8           | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | PL                 | 80                            | ?                              |                               | Abort                      | (152)       |
| 9           | rheumatisches<br>Fieber                               | 1.- 5.                                       | C                  | 60                            | 1,7                            |                               | ther.<br>Abort             | ( 35)       |
| 10          | A.                                                    | 1.-17.                                       | P                  | 40                            | 4,8                            | 17.                           | missed abor-               | (161)       |
| 11          | PCP                                                   | 1.-15.                                       | HC                 | 40                            | 4,2                            | 40.                           | 3900 tion                  | (198)       |
| 12          | A.                                                    | 1.-14.                                       | P                  | 40                            | 3,9                            | 14.                           | missed<br>abortion         | (161)       |
| 13          | L.E.                                                  | 1.-12.                                       | P                  | 40                            | 3,4                            | 36.                           | ?                          | ( 40)       |
| 14          | Fingerkon-<br>traktur                                 | 1.- 7.                                       | C                  | 40                            | 2,0                            | 40.                           | 3120                       | (105)       |
| 15          | PCP                                                   | 1.- 6.                                       | PL                 | 40                            | 1,7                            |                               | Abort                      | (152)       |
| 16          | H.E.                                                  | 11.-12.                                      | C                  | 40                            | 0,6                            | 36.                           | 2250                       | (209)       |
| 17          | PCP                                                   | 1.-14.                                       | PL                 | 30                            | 2,9                            | 40.                           | ?                          | ( 73)       |
| 18          | H.E.                                                  | 7.-11.                                       | C                  | 30                            | 0,8                            | 40.                           | 3175                       | (209)       |
| 19          | Pemphigus<br>vulgaris                                 | ?                                            | ?                  | ?                             | ?                              | ?                             | ?                          | (188)       |
| 20          | L.E.                                                  | 1.-27.                                       | HC                 | 100                           | 18,9                           | 27.                           | 980                        | (129)       |
| 21          | Ankyl.<br>Spondylitis                                 | 1.-24.                                       | C                  | 60                            | 10,1                           | 36.                           | 2805                       | (152)       |
| 22          | PCP                                                   | 1.-28.                                       | PL                 | 50                            | 9,8                            | 40.                           | 3060                       | (152)       |
| 23          | H.E.                                                  | 12.-17.                                      | C                  | 32                            | 1,2                            | 40.                           | 3000                       | (209)       |
| 24          | Ekzem                                                 | 1.-30.                                       | D/P                | 30                            | 6,3                            | 41.                           | 3150                       | (166)       |
| 25          | Leukose<br>unreifzellig                               | 1.-40.                                       | P                  | 500                           | 141,5                          | 40.                           | ?                          | ( 80)       |
| 26          | Leukose unr.<br>endogenes                             | 1.-40.                                       | P                  | 500                           | 141,5                          | 40.                           | ?                          | ( 80)       |
| 27          | Ekzem                                                 | 1.-40.                                       | D                  | 280                           | 76,4                           | 40.                           | 2150                       | (117)       |
| 28          | A.                                                    | 1.-40.                                       | P                  | 160                           | 45,3                           | 40.                           | 3500                       | (100)       |
| 29          | Ekzem                                                 | 1.-40.                                       | PL                 | 160                           | 45,3                           | 40.                           | 2600                       | (207)       |
| 30          | Leukämie                                              | 1.-37.                                       | P                  | 160                           | 41,4                           | 37.                           | 2300                       | (145)       |
| 31          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 150                           | 40,0                           | ?                             | 2820                       | (156)       |
| 32          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 150                           | 40,0                           | ?                             | 3300                       | (156)       |

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgf.<br>iq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>termin<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------|
| 33          | Hämolyt.<br>Anämie                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 120                           | 34,0                           | 40.                      | 2890                       | ( 22)       |
| 34          | L.E.                                                  | 1.-38.                                       | PL                 | 120                           | 31,9                           | 38.                      | 2380                       | (207)       |
| 35          | L.E.                                                  | 1.-37.                                       | P                  | 120                           | 31,1                           | 37.                      | 2300                       | (100)       |
| 36          | Morbus Crohn                                          | 1.-35.                                       | P                  | 120                           | 29,8                           | 35.                      | 1844                       | (145)       |
| 37          | Impetigo<br>herpetiformis                             | 1.-34.                                       | PL                 | 120                           | 28,6                           | 34.                      | 1930                       | (202)       |
| 38          | ITP                                                   | 4.-37-                                       | P                  | 120                           | 27,7                           | 37.                      | 2020                       | (217)       |
| 39          | L.E.                                                  | 1.-34.                                       | PL                 | 110                           | 26,2                           | 34.                      | 2890                       | (152)       |
| 40          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 100                           | 26,7                           | ?                        | 3500                       | (156)       |
| 41          | N.S.                                                  | 1.-37.                                       | PL                 | 100                           | 25,9                           | 37.                      | 3370                       | ( 22)       |
| 42          | A.                                                    | 1.-36.                                       | P                  | 100                           | 25,2                           | 36.                      | 2070                       | (138)       |
| 43          | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | PL                 | 90                            | 25,5                           | 40.                      | 3825                       | (152)       |
| 44          | L.E.                                                  | 1.-36.                                       | PL                 | 90                            | 22,7                           | 36.                      | 2890                       | ( 22)       |
| 45          | Herpes<br>gestationis                                 | 1.-36.                                       | PL                 | 90                            | 22,7                           | 36.                      | 890                        | (145)       |
| 46          | N.S.                                                  | 1.-32.                                       | MP/D               | 90                            | 17,6                           | 32.                      | 1140                       | (177)       |
| 47          | S.                                                    | 1.-40.                                       | P                  | 80                            | 22,6                           | 40.                      | 3150                       | (100)       |
| 48          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 80                            | 22,6                           | 40.                      | 2353                       | (207)       |
| 49          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 80                            | 22,6                           | 40.                      | 3290                       | (207)       |
| 50          | L.E.                                                  | 1.-38.                                       | PL                 | 80                            | 21,3                           | 38.                      | 2670                       | ( 70)       |
| 51          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 80                            | 21,4                           | ?                        | 2800                       | (156)       |
| 52          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 80                            | 21,4                           | ?                        | 1500                       | (156)       |
| 53          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 80                            | 21,4                           | ?                        | 2900                       | (156)       |
| 54          | L.E.                                                  | 1.-36.                                       | C                  | 80                            | 20,2                           | 36.                      | 1220                       | ( 40)       |
| 55          | L.E.                                                  | 1.-35.                                       | PL                 | 80                            | 19,6                           | 35.                      | 2100                       | (207)       |
| 56          | A.                                                    | 1.-35.                                       | PL                 | 80                            | 19,6                           | 35.                      | Zwillinge<br>1814          | (207)       |
| 57          | L.E.                                                  | 1.-34.                                       | P                  | 80                            | 19,0                           | 34.                      | 2100                       | (161)       |
| 58          | Eczem                                                 | 1.-39.                                       | PL                 | 80                            | 16,4                           | 39.                      | 3080                       | (207)       |
| 59          | M.h.n.                                                | 10.-37.                                      | C                  | 80                            | 14,6                           | 37.                      | ?                          | ( 24)       |
| 60          | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 75                            | 20,0                           | ?                        | 2990                       | (156)       |
| 61          | N.S.                                                  | 1.-32.                                       | D                  | 75                            | 16,8                           | 32.                      | 1160                       | (177)       |
| 62          | ITP/L.E.                                              | 1.-36.                                       | P                  | 70                            | 17,6                           | 36.                      | 1450                       | (142)       |
| 63          | Choriore-<br>tinitis                                  | 1.-42.                                       | P                  | 60                            | 17,8                           | 42.                      | 4370                       | (217)       |
| 64          | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | P                  | 60                            | 17,0                           | 40.                      | ?                          | (130)       |

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgl.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 65          | A./Ekzem                                              | 1.-40.                                       | PL                 | 60                            | 16,8                           | 40.                           | 2910                       | ( 22)       |
| 66          | PCP                                                   | 1.-39.                                       | P                  | 60                            | 16,4                           | 39.                           | 3520                       | (157)       |
| 67          | Ekzem                                                 | 1.-38.                                       | P                  | 60                            | 16,4                           | 38.                           | 2360                       | (145)       |
| 68          | Colitis<br>ulcerosa                                   | 1.-32.                                       | PL                 | 60                            | 13,4                           | 32.                           | 1560                       | (207)       |
| 69          | L.E.                                                  | 1.-32.                                       | PL                 | 60                            | 13,4                           | 32.                           | 1500                       | ( 64)       |
| 70          | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | PL                 | 56                            | 15,8                           | 40.                           | ?                          | ( 73)       |
| 71          | PCP                                                   | 1.-30.                                       | TC                 | 55                            | 11,6                           | 30.                           | ?                          | ( 73)       |
| 72          | PCP                                                   | 1.-40.                                       | C                  | 52                            | 14,7                           | 40.                           | 3650                       | ( 13)       |
| 73          | A.                                                    | 1.-44.                                       | PL                 | 50                            | 15,4                           | 44.                           | 3070                       | ( 22)       |
| 74          | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | PL                 | 50                            | 14,2                           | 40.                           | 2550                       | (152)       |
| 75          | PCP                                                   | 1.-40.                                       | PL                 | 50                            | 14,1                           | 40.                           | 2750                       | (152)       |
| 76          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 50                            | 14,1                           | 40.                           | 2380                       | (207)       |
| 77          | A.                                                    | 1.-38.                                       | PL                 | 50                            | 13,3                           | 38.                           | 3090                       | (207)       |
| 78          | PCP                                                   | 1.-35.                                       | PL                 | 50                            | 12,3                           | 35.                           | ?                          | ( 73)       |
| 79          | L.E.                                                  | 1.-34.                                       | PL                 | 50                            | 11,9                           | 34.                           | 1530                       | (152)       |
| 80          | H.E.                                                  | 1.-40.                                       | P                  | 50                            | 6,8                            | 40.                           | ?                          | ( 3)        |
| 81          | Ekzem                                                 | 1.-40.                                       | PL                 | 45                            | 12,7                           | 40.                           | 2892                       | (207)       |
| 82          | PCP                                                   | 1.-43.                                       | PL                 | 40                            | 12,0                           | 43.                           | 2071                       | (152)       |
| 83          | S.                                                    | 1.-41.                                       | PL                 | 40                            | 11,6                           | 41.                           | 4252                       | (207)       |
| 84          | A.                                                    | 1.-40.                                       | P                  | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3080                       | (100)       |
| 85          | A.                                                    | 1.-40.                                       | P                  | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 2900                       | (145)       |
| 86          | ITP                                                   | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3630                       | (145)       |
| 87          | PCP                                                   | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3345                       | (152)       |
| 88          | Pemphigus<br>vulgaris                                 | 1.-40.                                       | P                  | 40                            | 11,3                           | 40.                           | ?                          | (188)       |
| 89          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 2800                       | (207)       |
| 90          | Ekzem                                                 | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 2060                       | (207)       |
| 91          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3000                       | (207)       |
| 92          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3373                       | (207)       |
| 93          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 2500                       | (207)       |
| 94          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3062                       | (207)       |
| 95          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 2949                       | (207)       |

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tg1.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 96          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 3260                       | (207)       |
| 97          | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 40                            | 11,3                           | 40.                           | 2750                       | (207)       |
| 98          | Ekzem                                                 | 1.-39.                                       | PL                 | 40                            | 10,9                           | 39.                           | 2665                       | (207)       |
| 99          | S.                                                    | 1.-39.                                       | P                  | 40                            | 10,9                           | 39.                           | 2710                       | (145)       |
| 100         | S.                                                    | 1.-39.                                       | P                  | 40                            | 10,9                           | 39.                           | 2830                       | (145)       |
| 101         | L.E.                                                  | 1.-39.                                       | C                  | 40                            | 10,9                           | 39.                           | 2922                       | (197)       |
| 102         | L.E.                                                  | 1.- ?                                        | HC                 | 40                            | 10,7                           | ?                             | 3850                       | (156)       |
| 103         | L.E.                                                  | 1.-38.                                       | P                  | 40                            | 10,6                           | 38.                           | 2500                       | ( 43)       |
| 104         | A.                                                    | 1.-38.                                       | PL                 | 40                            | 10,6                           | 38.                           | 3034                       | (207)       |
| 105         | Chronische<br>Hepatitis                               | 1.-37.                                       | PL                 | 40                            | 10,4                           | 37.                           | 2830                       | ( 22)       |
| 106         | Col. ulcerosa                                         | 1.-37.                                       | C                  | 40                            | 10,4                           | 37.                           | 1580                       | (145)       |
| 107         | A.                                                    | 1.-36.                                       | PL                 | 40                            | 10,1                           | 36.                           | 2210                       | ( 22)       |
| 108         | A.                                                    | 1.-33.                                       | PL                 | 40                            | 9,2                            | 33.                           | 1020                       | (207)       |
| 109         | A.                                                    | 1.- ?                                        | PL                 | 40                            | >8,4                           | ?                             | ?                          | (204)       |
| 110         | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | PL                 | 36                            | 10,2                           | 40.                           | 3060                       | (152)       |
| 111         | A.                                                    | 1.-36.                                       | PL                 | 34                            | 8,6                            | ?                             | ?                          | (204)       |
| 112         | PCP                                                   | 1.-40.                                       | C                  | 32                            | 9,1                            | 40.                           | 3070                       | (217)       |
| 113         | Dermatomyo-<br>sitis                                  | 1.- ?                                        | PL                 | 32                            | >6,7                           | ?                             | ?                          | (204)       |
| 114         | Col. ulcerosa                                         | 1.-42.                                       | PL                 | 30                            | 8,8                            | 42.                           | 3006                       | (207)       |
| 115         | A.                                                    | 1.-40.                                       | P                  | 30                            | 8,5                            | 40.                           | 2750                       | (145)       |
| 116         | Ekzem                                                 | 1.-40.                                       | PL                 | 30                            | 8,5                            | 40.                           | 300                        | (207)       |
| 117         | Immunsuppress.<br>nach N-Transpl.                     | 1.-39.                                       | PL                 | 30                            | 8,2                            | 39.                           | 2450                       | (128)       |
| 118         | PCP                                                   | 1.-39.                                       | PL                 | 30                            | 8,2                            | 39.                           | 2720                       | (207)       |
| 119         | A.                                                    | 1.-37.                                       | PL                 | 30                            | 7,8                            | 37.                           | 2690                       | (207)       |
| 120         | L.E.                                                  | 1.-37.                                       | C                  | 30                            | 7,8                            | 37.                           | 2270                       | ( 6)        |
| 121         | A.                                                    | 1.-37.                                       | BM                 | 26,7                          | 6,9                            | 37.                           | 1770                       | (145)       |
| 122         | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 25                            | 7,1                            | 40.                           | 3370                       | (207)       |
| 123         | A.                                                    | 1.- ?                                        | D                  | 25                            | >5,2                           | ?                             | ?                          | (204)       |
| 124         | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | TC                 | 25                            | 4,8                            | 40.                           | 4200                       | (213)       |
| 125         | PCP                                                   | 1.-37.                                       | P                  | 24                            | 6,2                            | 37.                           | 1900                       | (104)       |
| 126         | ITP                                                   | 1.-41.                                       | PL                 | >20                           | >5,3                           | 41.                           | 3430                       | ( 95)       |
| 127         | Immunsuppress.<br>nach Nieren-<br>Transplantation     | 1.-42.                                       | PL                 | 20                            | 5,9                            | 42.                           | 2720                       | (128)       |

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgl.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 128         | Stein-Leven-<br>thal Syndrom                          | 1.-40.                                       | PL                 | 20                            | 5,7                            | 40.                           | 3610                       | ( 22)       |
| 129         | A.                                                    | 1.-40.                                       | P                  | 20                            | 5,7                            | 40.                           | 4000                       | (145)       |
| 130         | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 20                            | 5,7                            | 40.                           | 3270                       | (145)       |
| 131         | A.                                                    | 1.-40.                                       | PL                 | 20                            | 5,7                            | 40.                           | 3765                       | (145)       |
| 132         | L.E.                                                  | 1.-40.                                       | PL                 | 20                            | 5,7                            | 40.                           | 3800                       | (152)       |
| 133         | Immunsuppress.<br>nach N-Transpl.                     | 1.-40.                                       | PL                 | 20                            | 5,6                            | 40.                           | 2580                       | (128)       |
| 134         | PCP                                                   | 1.-39.                                       | D                  | 20                            | 5,5                            | 39.                           | 2770                       | (217)       |
| 135         | L.E.                                                  | 1.-38.                                       | PL                 | 20                            | 5,3                            | 38.                           | 3091                       | (207)       |
| 136         | Eckzem                                                | 1.- ?                                        | PL                 | 20                            | 5,0                            | ?                             | 3320                       | (207)       |
| 137         | A.                                                    | 1.-35.                                       | PL                 | 20                            | 4,9                            | 35.                           | 1810                       | (207)       |
| 138         | L.E.                                                  | 1.-33.                                       | PL                 | 20                            | 4,6                            | 33.                           | 1530                       | (207)       |
| 139         | S.                                                    | 1.-40.                                       | C                  | 18                            | 5,0                            | 40.                           | 3800                       | (122)       |
| 140         | PCP                                                   | 1.-39.                                       | BM                 | 13,3                          | 3,6                            | 39.                           | 2800                       | ( 23)       |
| 141         | ITP                                                   | 1.-40.                                       | P/BM               | 13,3                          | 2,8                            | 40.                           | 3420                       | ( 81)       |
| 142         | PCP                                                   | 1.-40.                                       | TC                 | 12,5                          | 3,5                            | 40.                           | 3300                       | (217)       |
| 143         | Pemphigus<br>vulgaris                                 | 1.-40.                                       | PL                 | 12                            | 3,4                            | 40.                           | ?                          | (188)       |
| 144         | PCP                                                   | 1.-40.                                       | PL                 | 10                            | 2,8                            | 40.                           | 3430                       | (207)       |
| 145         | PCP                                                   | 1.-37.                                       | PL                 | 10                            | 2,6                            | 37.                           | 2800                       | (145)       |
| 146         | A.                                                    | 1.-37.                                       | BM                 | 6,7                           | 1,7                            | 37.                           | 2600                       | ( 22)       |
| 147         | Colitis<br>ulcerosa                                   | 1.-Termin                                    | C                  | ?                             | ?                              | ?                             | ?                          | (121)       |
| 148         | A.                                                    | 1.-Termin                                    | C                  | ?                             | ?                              | ?                             | ?                          | (121)       |
| 149         | Pemphigus<br>vulgaris                                 | 1.-35.                                       | C                  | ?                             | ?                              | 35.                           | 1500                       | (188)       |
| 150         | Pemph. vulg.                                          | 1.-Termin                                    | C                  | ?                             | ?                              | ?                             | ?                          | (188)       |
| 151         | Purpura                                               | 28.-32.                                      | P                  | 300                           | 8,4                            | 32.                           | 2100                       | ( 7)        |
| 152         | L.E.                                                  | 24.-29.                                      | P                  | 280                           | 9,8                            | 29.                           | 3140                       | ( 91)       |
| 153         | ITP                                                   | 35.-38.                                      | P                  | 280                           | 5,9                            | 38.                           | 3140                       | ( 81)       |
| 154         | Pemphigus<br>vulgaris                                 | 31.-39.                                      | P                  | 267                           | 14,9                           | 39.                           | 3500                       | (210)       |
| 155         | EPH                                                   | 31.-33.                                      | C                  | 240                           | 3,4                            | 33.                           | 1475                       | (137)       |
| 156         | ITP                                                   | 38.-39.                                      | P                  | 240                           | 2,4                            | 39.                           | 2900                       | ( 92)       |
| 157         | L.E.                                                  | 28.-29.                                      | P                  | 240                           | 1,2                            | 29.                           | ?                          | ( 28)       |
| 158         | Pemphigus<br>vulgaris                                 | 24.-40.                                      | BM/P               | 222                           | 24,9                           | 40.                           | 3010                       | ( 42)       |

3320  
Zwillinge

"small  
dates" for

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgl.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 159         | N.S.                                                  | 32.-38.                                      | P                  | 213                           | 8,9                            | 38.                           | 2030                       | ( 77)       |
| 160         | rheumatisches<br>Fieber                               | 28.-37.                                      | P                  | 200                           | 15,4                           | 37.                           | 3180                       | (159)       |
| 161         | ITP                                                   | 26.-34.                                      | P                  | 200                           | 11,2                           | 34.                           | 1400                       | (165)       |
| 162         | L.E.                                                  | 35.-40.                                      | P                  | 200                           | 7,0                            | 40.                           | "reif"                     | (182)       |
| 163         | S.                                                    | 24.-28.                                      | P                  | 200                           | 5,6                            | 28.                           | 1490                       | (148)       |
| 164         | EPH                                                   | 34.-37.                                      | C                  | 200                           | 4,2                            | 37.                           | 2720                       | (137)       |
| 165         | ITP                                                   | 30.-37.                                      | D/P                | 185                           | 8,5                            | 37.                           | 2800                       | ( 92)       |
| 166         | hämolytische<br>Anämie                                | 24.-40                                       | PL                 | 180                           | 20,2                           | 40.                           | 2900                       | ( 50)       |
| 167         | ITP                                                   | 34.-40.                                      | P                  | 180                           | 7,6                            | 40.                           | 3345                       | (160)       |
| 168         | Agranulo-<br>cytose                                   | 28.-31.                                      | C                  | 160                           | 3,4                            | 35.                           | 2980                       | ( 44)       |
| 169         | ITP                                                   | 38.-40.                                      | C                  | 160                           | 2,2                            | 40.                           | ?                          | ( 81)       |
| 170         | rheumatische<br>Affektion                             | "Wochen vor<br>der Geburt"                   | PL                 | 160                           | ?                              | 40.                           | 2900                       | ( 83)       |
| 171         | ITP                                                   | 23.-36.                                      | P                  | 150                           | 13,7                           | 36.                           | 2410                       | ( 81)       |
| 172         | hämolytische<br>Anämie                                | 32.-37.                                      | PL                 | 150                           | 5,3                            | 37.                           | 1470                       | ( 50)       |
| 173         | Pemphigus vulg.                                       | 38.-40.                                      | D                  | 150                           | 2,1                            | 40.                           | 2700                       | (188)       |
| 174         | ITP                                                   | 36.-40.                                      | P                  | 140                           | 3,9                            | 40.                           | 5230                       | ( 81)       |
| 175         | EPH                                                   | 36.-38.                                      | C                  | 140                           | 2,0                            | 38.                           | 2042                       | (137)       |
| 176         | hämolytische<br>Anämie                                | 26.-39.                                      | PL                 | 130                           | 11,8                           | 39.                           | 2500                       | ( 50)       |
| 177         | hämolyt.Anäm.                                         | 28.-37.                                      | PL                 | 130                           | 8,2                            | 37.                           | 2600                       | ( 50)       |
| 178         | hämolyt.Anäm.                                         | 24.-38.                                      | PL                 | 120                           | 11,8                           | 38.                           | 2800                       | ( 50)       |
| 179         | ITP                                                   | 25.-37.                                      | P                  | 120                           | 10,1                           | 37.                           | 2353                       | ( 81)       |
| 180         | PCP                                                   | 32.-36.                                      | C                  | 120                           | 3,4                            | 39.                           | 2790                       | ( 35)       |
| 181         | ITP                                                   | 35.-37.                                      | P                  | 120                           | 1,7                            | 37.                           | 2640                       | (124)       |
| 182         | EPH                                                   | 28.-30.                                      | C                  | 120                           | 1,7                            | 30.                           | 965                        | (137)       |
| 183         | M.h.h.                                                | 33.-38.                                      | C                  | 105                           | 3,7                            | 38.                           | 2720                       | ( 39)       |
| 184         | idiopath.<br>SS-Ikterus                               | 32.-34.                                      | P                  | 100                           | 1,4                            | ?                             | ?                          | ( 33)       |
| 185         | ITP                                                   | Spät-SS                                      | PL                 | 80                            | ?                              | 38.                           | 2550                       | ( 95)       |
| 186         | M.h.n.                                                | 15.-40.                                      | C                  | 80                            | 14,0                           | 40.                           | ?                          | (153)       |
| 187         | M.h.n.                                                | 15.-40.                                      | C                  | 80                            | 14,0                           | 40.                           | ?                          | (153)       |
| 188         | M.h.n.                                                | 15.-40.                                      | C                  | 80                            | 14,0                           | 40.                           | ?                          | (153)       |

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgl.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 189         | M.h.n.                                                | 21.-33.                                      | C                  | 80                            | 6,7                            | 33.                           | 2500                       | ( 24)       |
| 190         | ITP                                                   | 27.-38.                                      | C                  | 80                            | 6,2                            | 38.                           | 1530                       | (144)       |
| 191         | ITP                                                   | 28.-38.                                      | PL                 | 80                            | 5,6                            | 38.                           | 4080                       | ( 81)       |
| 192         | M.h.n.                                                | 30.-40.                                      | C                  | 80                            | 5,6                            | 40.                           | ?                          | (181)       |
| 193         | M.h.n.                                                | 25.-37.                                      | C                  | 80                            | 4,5                            | 33.                           | 2865                       | ( 24)       |
| 194         | M.h.n.                                                | 30.-37.                                      | C                  | 80                            | 3,9                            | 37.                           | 1990                       | ( 24)       |
| 195         | ITP                                                   | 34.-38.                                      | P                  | 80                            | 2,6                            | 40.                           | ?                          | ( 81)       |
| 196         | M.h.n.                                                | 33.-37.                                      | C                  | 80                            | 2,2                            | 37.                           | 3200                       | ( 1)        |
| 197         | EPH                                                   | 37.-41.                                      | C                  | 80                            | 2,2                            | 41.                           | 3120                       | (137)       |
| 198         | ITP                                                   | 38.-42.                                      | P                  | 80                            | 2,2                            | 42.                           | 3500                       | (136)       |
| 199         | Efeuver-<br>giftung                                   | 36.-38.                                      | P                  | 80                            | 1,1                            | 38.                           | 2680                       | (104)       |
| 200         | M.h.n.                                                | 35.-37.                                      | C                  | 80                            | 1,0                            | 37.                           | 2600                       | (217)       |
| 201         | EPH                                                   | 32.-33.                                      | C                  | 80                            | 0,6                            | 35.                           | 1350                       | (149)       |
| 202         | allergische<br>Dermatitis                             | 12.-37.                                      | TC                 | 75                            | 13,1                           | 37.                           | 1600                       | (100)       |
| 203         | L.E.                                                  | 24.-32.                                      | C                  | 65                            | 1,8                            | 40.                           | 2540                       | ( 35)       |
| 204         | ITP                                                   | 39.-40.                                      | P                  | 60                            | 0,8                            | 40.                           | ?                          | (208)       |
| 205         | Herpes gesta-<br>tionis                               | 11.-26.                                      | C                  | 53                            | 5,6                            | 37.                           | 2100                       | (115)       |
| 206         | Dermatitis<br>herpetiformis                           | 15.-38.                                      | C                  | 50                            | 8,1                            | 40.                           | 2330                       | ( 97)       |
| 207         | M.h.n.                                                | 24.-32.                                      | HC                 | 50                            | 2,8                            | 32.                           | 1980                       | (108)       |
| 208         | Purpura                                               | 23.-31.                                      | C                  | 50                            | 2,0                            | 40.                           | 3400                       | ( 18)       |
| 209         | M.h.n.                                                | 22.-29.                                      | C                  | 47                            | 2,3                            | 29.                           | 2720                       | ( 39)       |
| 210         | M.h.n.                                                | 17.-37.                                      | C                  | 40                            | 5,6                            | 37.                           | 2525                       | ( 60)       |
| 211         | ITP                                                   | 30.-40.                                      | P                  | 40                            | 2,8                            | 40.                           | 3420                       | (110)       |
| 212         | Störung im Ei-<br>weißstoff-<br>wechsel               | 35.-41.                                      | C                  | 40                            | 1,6                            | 41.                           | 2900                       | ( 18)       |
| 213         | allergische<br>Rhinitis                               | 25.-29.                                      | C                  | 40                            | 1,1                            | 29.                           | 1225                       | ( 35)       |
| 214         | Störung im Ei-<br>weißstoffwech-<br>sel               | 24.-30.                                      | C                  | 36                            | 1,5                            | 40.                           | 3230                       | ( 19)       |
| 215         | Störung im Ei-<br>weißstoffwech-<br>sel               | 30.-36.                                      | C                  | 36                            | 1,5                            | 41.                           | 3300                       | ( 19)       |

| Fall<br>Nr. | Indikation<br>zur Cortico-<br>steroid-<br>applikation | Behand-<br>lungs-<br>zeit-<br>raum in<br>SSW | Prä-<br>pa-<br>rat | tgl.<br>Äq.-<br>Dosis<br>(mg) | Ges.-<br>Dosis<br>in SS<br>(g) | Geb.-<br>ter-<br>min<br>(SSW) | Geburts-<br>gewicht<br>(g) | Lit.<br>Nr. |
|-------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------|
| 216         | A.                                                    | 28.-40.                                      | P                  | 34                            | 2,9                            | 40.                           | ?                          | ( 69)       |
| 217         | M.h.n.                                                | 12.-34.                                      | P                  | 30                            | 4,1                            | 34.                           | 3120                       | (157)       |
| 218         | M.h.n.                                                | 18.-33.                                      | P                  | 30                            | 3,2                            | 33.                           | 2780                       | (108)       |
| 219         | M.h.n.                                                | 19.-34.                                      | P                  | 30                            | 3,2                            | 34.                           | 2530                       | (108)       |
| 220         | M.h.n.                                                | 20.-32.                                      | P                  | 30                            | 2,5                            | 32.                           | 2300                       | (108)       |
| 221         | M.h.n.                                                | 20.-34.                                      | P                  | 30                            | 2,9                            | 34.                           | 2410                       | (108)       |
| 222         | M.h.n.                                                | 20.-34.                                      | P                  | 30                            | 2,9                            | 34.                           | 2490                       | (108)       |
| 223         | M.h.n.                                                | 19.-33.                                      | P                  | 30                            | 2,9                            | 33.                           | 2650                       | (108)       |
| 224         | M.h.n.                                                | 20.-33.                                      | P                  | 30                            | 2,7                            | 33.                           | 2140                       | (108)       |
| 225         | M.h.n.                                                | 20.-34.                                      | P                  | 30                            | 2,9                            | 34.                           | 2600                       | (108)       |
| 226         | M.h.n.                                                | 20.-34.                                      | P                  | 30                            | 2,9                            | 34.                           | 3200                       | (108)       |
| 227         | M.h.n.                                                | 19.-27.                                      | P                  | 30                            | 1,7                            | 27.                           | Abort                      | (108)       |
| 228         | PCP                                                   | 35.-39.                                      | C                  | ?                             | ?                              | 39.                           | ?                          | ( 63)       |
| 229         | ITP                                                   | 32.-37.                                      | ?                  | ?                             | ?                              | 37.                           | ?                          | ( 81)       |
| 230         | Urticaria                                             | 37.-40.                                      | D                  | ?                             | ?                              | 40.                           | 3405                       | (161)       |
| 231         | L.E.                                                  | 22.-40.                                      | C                  | ??                            | ?                              | 40.                           | ?                          | (197)       |
| 232         | A.                                                    | 28.-39.                                      | D                  | ?                             | ?                              | 39.                           | 2820                       | (217)       |
| 233         | ITP                                                   | 28.-40.                                      | C                  | ?                             | ?                              | 40.                           | 3400                       | (218)       |

## 6.2. Äquivalenzdosen verschiedener Corticosteroide

Als Bezugscorticosteroid für Dosisangaben wurde in dieser Arbeit Hydrocortison gewählt.

Die im folgenden für eine Corticosteroid-Allgemeinbehandlung aufgeführten Dosisäquivalente entsprechen den nur unwesentlich differierenden Angaben verschiedener Autoren (22/66/94/100/119/145/167).

| Präparat                    | Abkürzung | Vergleichs-<br>dosis | relative<br>Stärke |
|-----------------------------|-----------|----------------------|--------------------|
| Hydrocortison<br>(Cortisol) | HC        | 20 mg                | 1                  |
| Cortison(acetat)            | C         | 25 mg                | 0,8                |
| Prednison                   | P         | 5 mg                 | 4                  |
| Prednisolon                 | PL        | 5 mg                 | 4                  |
| Methylprednisolon           | MP        | 4 mg                 | 5                  |
| Triamcinolon                | TC        | 4 mg                 | 5                  |
| Dexamethason                | D         | 1 mg                 | 20                 |
| Betamethason                | BM        | 0,75 mg              | 26,7               |

7 . L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Anderson, J.R., G.M. Barr und A. Slessor  
Attempt to prevent erythroblastosis foetalis  
by use of cortisone  
BRIT MED J II (1952), 542
- (2) Angervall, L., und A. Martinsson  
Overweight in offspring of cortisone-treated  
pregnant rats  
ACTA ENDOCR 60 (1969), 36
- (3) Anselmino, K.J.  
Über die Prednison-Anwendung in der Frauenheilkunde  
GEBH U FRHEILK 18 (1958), 1215
- (4) Any Questions  
Corticosteroids in pregnancy  
BRIT MED J IV (1967), 469
- (5) Apgar, V.  
Medikamente in der Schwangerschaft  
ANAESTHESIST 15 (1966), 289
- (6) Arje, S.L. und K.B. Bachmann  
Disseminated lupus erythematosus and pregnancy  
OBSTETR GYNEC 4 (1954), 524
- (7) Badarau, L.  
Nonthrombocytopenic gangrenous purpura fulminans  
successfully treated during pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 96 (1966), 321
- (8) Barnes. C.G.  
Medical disorders in obstetric practice  
4th edition, Bristol 1974
- (9) Bayliss, R.I., und J.C. Browne  
Plasma 17-hydroxycorticosteroids in pregnancy  
LANCET I (1955), 62
- (10) Beickert, A.  
Die Glucocorticoidbehandlung innerer Erkrankungen  
Fischer, Jena, 1968

- (11) Beitins, I.Z., F. Bayard, I.G. Ances,  
A. Kowarski und C.J. Migeon  
The transplacental passage of prednisone and  
prednisolone in pregnancy near term  
J PEDIATR 81 (1972), 936
- (12) Besedovsky, H.O.  
Suppression of fetal hematopoietic development  
by prednisone treatment of pregnant rats  
EXPERIENTIA 30 (1974), 1098
- (13) Bickel, G. und P. Secretan  
Cortisone et gestation  
BULL SCHWEIZ MED WISS 11 (1955), 125
- (14) Blackburn, W.R., H.S. Kaplan und D.G. McKay  
Morphologic changes in the developing rat  
placenta following prednisolone administration  
AMER J OBSTETR GYNEC 92 (1965), 234
- (15) Blodgett, F.M., L.Burgin, D. Iezzoni, D. Gribetz  
und N.B. Talbot  
Effects of prolonged cortisone therapy on the  
statural growth, skeletal maturation and metabolic  
status of children  
N ENGLAND J MED 254 (1956), 636
- (16) Bongiovanni, A.M. und A.J. McPadden  
Steroids during pregnancy and possible fetal  
consequences  
FERTIL & STERIL 11 (1960), 181
- (17) Bongiovanni, A.M.  
The effect of endocrine drugs on the fetus  
HELVET PEDIATR ACTA 15 (1960), 399
- (18) Bret, A.-J. und M. Bardiaux  
De l'utilisation de la cortisone en obstétrique  
et en gynécologie  
SEM HOP 31 (1955), 727
- (19) Bret, A.-J., M. Bardiaux und J. Hilbert  
La cortisone au cours de la grossesse  
ANN ENDOCR 16 (1955), 613
- (20) Brown, J.B.  
A chemical method for determination of oestriol,  
oestrone and oestradiol in human urine  
BIOCHEM J 60 (1955), 185

- (21) Brown, J.B.  
Urinary excretion of oestrogens during pregnancy,  
lactation and the re-establishment of menstruation  
LANCET I (1956), 704
- (22) Brown, J.B., N.A. Beischer, und M.A. Smith  
Excretion of urinary oestrogens in pregnant  
patients treated with cortisone and its analogues  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 75 (1968), 819
- (23) Busch, W.  
Zur Problematik einer Kortikoidmedikation in  
der Schwangerschaft  
ZBL GYNÄK 92 (1970), 1268
- (24) Cannell, D.E., D.J. van Wyck und J.D.M. Gillies  
Hormone therapy and the Rh-factor  
AMER J OBSTETR GYNEC 73 (1957), 1187
- (25) Chassagne, P.  
Accidents de certaines thérapeutiques en période  
gravidique  
PRESSE MED 71 (1963), 1076
- (26) Cheatum, S.G., G.L. Peltier und J.C. Warren  
Maternal urinary estrogen levels during adrenal  
suppression  
OBSTETR GYNEC 29 (1967), 434
- (27) Cohen, M., M. Stiefel, W.J. Reddy und J.C. Laidlaw  
The secretion and disposition of cortisol binding  
during pregnancy  
J CLIN ENDOCR 18 (1958), 1076
- (28) Committee an maternal welfare  
Lupus erythematosus  
N ENGLAND J MED 272 (1965), 159
- (29) Courrier, R.  
Cortisone and gestation  
J AMER MED ASS 146 (1951), 493
- (30) Courrier, R.  
Cortisone et sexualité femelle  
ANN ENDOCR 15 (1954), 1

- (31) Coyle, M.G. und J.B. Brown  
Urinary excretion of oestriol during pregnancy  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 70 (1963), 225
- (32) Curtis, E.J., F.C. Fraser und D. Warburton  
Congenital cleft lip and palate  
AMER J DIS CHILD 102 (1961), 853
- (33) Dässler, C.-G.  
Die Wirkung von Prednison auf die Oestrogen-  
ausscheidung in der Schwangerschaft  
GEBH U FRHEILK 28 (1968), 564
- (34) Dässler, C.-G. und R. Jenssen  
ACTH-Tests bei normaler und pathologischer  
Früh- und Spätschwangerschaft  
ENDOKRINOLOGIE 57 (1971), 289
- (35) De Costa, E.J. und M.A. Abelman  
Cortisone and pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 64 (1952), 746
- (36) Degenhardt, K.-H., H. Kerken, K. Knörr, S. Koller  
und H.-R. Wiedemann  
Drug usage and fetal development: preliminary  
evaluations of a prospective investigation  
in: Drugs and fetal development  
Plenum New York - London (1972), 467
- (37) Diszfalusy, E. und P. Troen  
Endocrine functions of the human placenta  
REC PROGR HORM RES 17 (1961), 274
- (38) Döring, G.K.  
Wie soll ein akuter Schub einer rheumatischen  
Arthritis während der Schwangerschaft behandelt  
werden?  
DTSCH MED WSCHR 90 (1965), 1789
- (39) Doerner, A.A., C.F. Naegle, F.D. Regan,  
J.F. Shanaphy und W.B. Edwards  
Effect of cortisone on sensitized Rh-negative  
pregnant women and an erythroblastotic infant  
J AMER MED ASS 147 (1951), 1099
- (40) Doig, R.K., O.McK. Coltman  
Cleft palate following cortisone therapy in  
early pregnancy  
LANCET II (1956), 730

- (41) Donaldson, L.B. und R.R. de Alvarez  
Further observations on lupus erythematosus  
associated with pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 82 (1962), 1461
- (42) Driscoll, A.M.  
Urinary oestriol excretion in pregnant patients  
given large doses of prednisone  
BRIT MED J I (1969), 556
- (43) Dubois, E.L.  
Pregnancy in patient with systemic lupus erythe-  
matusus  
J AMER MED ASS 226 (1973), 1577
- (44) Durand, O.H., C.M. Flory und W.S. Hall  
Treatment of agranulocytosis during pregnancy  
with antibiotics, ACTH and cortisone  
N ENGLAND J MED 252 (1955), 1038
- (45) Dyer, I., R.C. Smith, J. Dent, V. Derbes  
und J. Davenport  
Use of cortisone in the prevention of  
erythroblastosis in infants of Rh-sensitized  
mothers  
AMER J OBSTETR GYNEC 69 (1955), 1083
- (46) Eckert, H., R. Gerner, E. Halberstadt und V.  
Loewenich  
Surfactant-Stimulierung durch Kortikoide auch  
klinisch evident  
MED TRIBUNE 9 (1974), 8
- (47) Ellis, F.A. und E.S. Bereston  
Lupus erythematosus associated with pregnancy  
and menopause  
ARCH DERMAT & SYPH 65 (1952), 170
- (48) Erb, H.  
Klinische Aspekte der Hyperemesis gravidarum  
PRAXIS 47 (1958), 1245
- (49) Fainstat, T.  
Cortisone-induced congenital cleft palate  
in rabbits  
J ENDOCR 55 (1954), 502

- (50) Fleming, A.F. und N.C. Allan  
Severe haemolytic anaemia in pregnancy  
in Nigerians treated with prednisolone  
BRIT MED J IV (1969), 461
- (51) Forfar, J.O., G.M. Stirrat und R.W. Beard  
Welche Arzneimittel sollen in der Schwangerschaft vermieden werden  
ARZNEIMITTELBRIEF 8 (1974), 24
- (52) Franchimont, P., J.J. Legros, B. Deconinck, P. Demeyts, M. Goulart, J.M. Ketelslegers und C. Schaub  
Anterior pituitary function in human fetal life  
SYMP DTSCH GES ENDOKRIN 16 (1970), 47
- (53) Frantz, A.G. und T.R. Mitchell  
Human growth hormone: clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids  
N ENGLAND J MED 271 (1964), 1375
- (54) Fraser, F.C. und T.D. Fainstat  
Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone  
PEDIATRICS 8 (1951), 527
- (55) Fraser, F.C.  
The experimental production of congenital anomalies  
CANAD MED ASS J 64 (1951), 270
- (56) Fraser, F.C. und T.D. Fainstat  
Congenital defects  
AMER J DIS CHILD 82 (1951), 593
- (57) Fraser, F.C.  
Pregnancy and adrenocortical hormones  
BRIT MED J II (1962), 479
- (58) Friedman, E.A. und J.W. Rutherford  
Pregnancy and lupus erythematosus  
OBSTETR GYNEC 8 (1956), 601
- (59) Friedman, M. und L.B. Strang  
Effect of longterm corticosteroids and corticotrophin on the growth of children  
LANCET II (1966), 568

- (60) Frumin, A.M., A.G. Taylor, E.M. Smith und M.B. Dratman  
The reduction of the anti-Rh antibody titer by cortisone administrated during pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 65 (1953), 1345
- (61) Gabka, J. und Chryssikopulos  
Tierexperimentelle Untersuchungen über keimschädigende Wirkungen des Cortisons  
DTSCH ZAHNARZTL ZSCHR 15 (1960), 1
- (62) Garsenstein, M., V.E. Pollak und R.M. Kark  
Systemic lupus erythematosus and pregnancy  
N ENGLAND J MED 267 (1962), 165
- (63) Gelle, P., J. van Lerenberghe und M. Delecour  
Cortisone et grossesse  
BULL SOC ROY BELGE GYN OBST 26 (1956), 466
- (64) Gött, E.  
Lupus erythematosus disseminatus: Schwangerschaft und Geburt  
DTSCH MED WSCHR 94 (1969), 274
- (65) Gothe, H.D., H. Lohmeyer  
Planimetrische Untersuchungen an wachstumsgehemmten Ratten nach Cortison-Dauertherapie  
ZBL GYNÄK 84 (1962), 1605
- (66) Grabner, W.  
Kortikoid-Langzeitbehandlung  
FORTSCHR MED 91 (1973), 517
- (67) Gueguen, J.  
Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse sur l'état de son enfant à la naissance  
PRESSE MED 70 (1962), 2441
- (68) Guilbeau, J.A.  
Effects of cortisone on the fetus  
AMER J OBSTETR GYNEC 65 (1953), 227
- (69) Hammouda, A.A.  
Intrapartum status asthmaticus  
PRACTITIONER 192 (1964), 661

- (70) Hanson, G.C. und S. Ghosh  
Systemic lupus erythematosus and pregnancy  
BRIT MED J II (1965), 1227
- (71) Harnack, G.-A. von  
Kinderheilkunde  
Berlin, 1974
- (72) Harris, J.W.S. und I.P. Ross  
Cortisone therapy in early pregnancy:  
relation to cleft palate  
LANCET I (1956), 1045
- (73) Hart, F.D.  
Rheumatoid arthritis  
PROC ROY SOC MED 52 (1959), 769
- (74) Hartl, H.  
Welche Medikamente sollen in der Schwangerschaft nicht gegeben werden?  
MED KLIN 56 (1961), 1208
- (75) Hartog, M., M.A. Gaafar und R. Fraser  
Effect of corticosteroids on serum  
growth hormone  
LANCET II (1964), 376
- (76) Haus, E.  
Grenzen und Gefahren der Cortisonbehandlung  
MÜNCH MED WSCHR 100 (1958), 1066
- (77) Hellman, L.M.  
Nephrotic syndrome  
AMER J OBSTETR GYNEC 97 (1967), 719
- (78) Helwig, H.  
Kindliche Entwicklungsstörungen nach Hormonbehandlung der Mutter während der Schwangerschaft  
THER GEGENW 106 (1967), 624
- (79) Hench, P.S. und L.E. Ward  
Rheumatoid arthritis and other rheumatic  
articular diseases  
in: Lukens, F.D.W.: Medical use of cortisone  
zitiert nach (106)
- (80) Heni und Klaus  
in: Schwalm, H.: Klinik der Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, Bd. 7 (1967), 50

- (81) Heys, R.F.  
Steroid therapy for idiopathic thrombo-  
cytopenic purpura during pregnancy  
OBSTETR GYNEC 28 (1966), 532
- (82) Hofmann, D.  
Die Fehlgeburt  
München, 1969
- (83) Hottinger, A.  
Vorübergehende, passive Nebennieren-  
insuffizienz beim Neugeborenen  
SCHWEIZ MED WSCHR 89 (1959), 419
- (84) Hüter, J.  
Empfehlungen zur allgemeinen Arzneimittelbehand-  
lung während der Schwangerschaft  
ZSCHR ALLGEM MED 49 (1973), 519
- (85) Hüter, K.A.  
Über die Glucocorticoidanwendung in  
der Gynäkologie und Geburtshilfe  
DTSCH MED WSCHR 84 (1959), 2153
- (86) Hüter, K.A., M. Hearing und W. Gerteis  
Morbus haemolyticus neonatorum und  
Glukokortikoidbehandlung  
GEBH U FRHEILK 26 (1966), 1352
- (87) Hunter, O.B.  
Cortisone therapy in Rh-incompatibilities  
J AMER MED ASS 154 (1954), 905
- (88) Ingalls, T.H. und F.J. Curley  
The relation of hydrocortisone injections  
to cleft palate in mice  
N ENGLAND J MED 256 (1957), 1035
- (89) Ittrich, G.  
Eine neue Methode zur chemischen Bestimmung  
der östrogenen Hormone im Harn  
HOPPE SEYLER'S ZSCHR PHYSIOL CHEM 312 (1958), 1
- (90) Jacobs, R.M.  
Preliminary survey of the effects of cortisone  
upon palate formation, litter size and fetal  
weight in CD-1 strain of mice  
J DENT RES 43 (1964), 715

- (91) Jewett, J.F.  
Lupus erythematosus with terminal convulsions  
N ENGLAND J MED 273 (1965), 396
- (92) Jones, W.R., B. Storey, G. Norton und F.W. Neische  
Pregnancy complicated by acute idiopathic  
thrombocytopenic purpura  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 81 (1974), 330
- (93) Käser, O.  
Kortikosteroide in Gynäkologie und Geburtshilfe  
THERAPIEWOCHE 10 (1959/60), 86
- (94) Kaiser, H.  
Cortisonderivate in Klinik und Praxis  
Stuttgart, 1973
- (95) Kalkschmid, W. und F. Holzknacht  
Thrombopenie und Gestation  
FORTSCHR GEB GYNÄK 39 (1969), 204
- (96) Kalter, H. und R.C. Crafts  
Theratogenic action of a hypocaloric diet  
and small doses of cortisone  
PROC SOC EXPER MED 104 (1960), 518
- (97) Katzenstein, L. und A.N. Morris  
Cortisone and ACTH in Pregnancy  
N ENGLAND J MED 250 (1954), 366
- (98) Kaufmann, H.J.  
Zum Problem der fetalen, medikamentösen  
Nebenwirkungen  
in: Medikamentöse Pathogenese fetaler  
Mißbildungen  
Basel (1964), 80
- (99) Keller, M., H. Erb und R. Tschumi  
Blutchemismus, Hormonhaushalt und ACTH-  
Therapie bei Hyperemesis gravidarum  
GYNAECOLOGIA 147 (1959), 438
- (100) Kenny, F.M., C. Preyasombat, J.S. Spaulding  
und C.J. Migeon  
Cortisolproduction rate: IV. Infants born  
of steroid-treated mothers and of diabetic  
mothers. Infants with trisomy syndrome and  
with anencephaly  
PEDIATRICS 37 (1966), 960

- (101) Korting, G.  
Kortikosteroidbehandlung bei Hautkrankheiten  
THERAPIEWOCHEN 13 (1963), 173
- (102) Kümmerle, H.-P. und N. Goossens  
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen  
Stuttgart (1973). 570
- (103) Künzel, W. und C. Lauritzen  
Steroidhormonanalytische Untersuchungen  
bei der Hyperemesis gravidarum  
ENDOKRINOLOGIE 54 (1969), 392
- (104) Kulin, H.E., K. Metzl und R. Peterson  
Urinary tetrahydrocortisone and tetrahydro-  
cortisol in infants born of mothers treated  
with corticosteroids during pregnancy  
J PEDIATR 69 (1966), 648
- (105) Kupperman, H.G.  
Conception during cortisone therapie  
and effect on offspring  
N Y STATE J MED 53 (1953), 3031
- (106) Kyank, H. und M. Gülzow  
Erkrankungen während der Schwangerschaft  
Leipzig (1972)
- (107) Labhardt, A.  
Klinik der inneren Sekretion  
Berlin (1971), 311
- (108) Lacomme, M., T. Boreau und C. Leconte des Floris  
Essai de la corticothérapie dans la prévention  
de la mort in utero au cours d'incompatibilités  
sanguines foeto-maternelles du groupe Rh  
GYNEC OBSTETR 57 (1958), 237
- (109) Lacomme, M., T. Boreau, A. Hakime und F. Pinon  
La corticothérapie chez 44 femmes enceintes  
présentant une iso-immunisation anti-Rh sévère  
GYNEC OBSTETR 62 (1963), 27
- (110) Lambeth, S.S.  
Idiopathic thrombocytopenic purpura and  
pregnancy with follow up  
AMER J OBSTETR GYNEC 89 (1964), 539

- (111) Langman, J.  
Medizinische Embryologie  
Stuttgart, 1972
- (112) Lanman, J.T.  
The adrenal gland and the human fetus:  
An interpretation of its physiology  
and unusual developmental pattern  
PEDIATRICS 27 (1961), 140
- (113) Leyssac, P.P.  
Binyrebarksteroider og graviditet  
UGESKR LÆGER 121 (1959), 33
- (114) Liggins, G.C. und R.N. Howie  
A controlled trial of antepartum glucocorticoid  
treatment for prevention of the respiratory  
distress syndrom in primature infants  
PEDIATRICS 50 (1972), 515
- (115) Lindemann, C., W.W. Engstrom und R.T. Flynn  
Herpes gestationis: results of treatment  
with ACTH and cortisone  
AMER J OBSTETR GYNEC 63 (1952), 167
- (116) Loevy, H. und K.R. Unna  
Cortisone-induced teratogenic effects in mice  
PROC SOC EXP BIOL 128 (1968), 841
- (117) Lohmeyer, H.  
Cortison, Schwangerschaft und Mißbildungen  
des Neugeborenen  
GEBH U FRHEILK 21 (1961), 560
- (118) Lohmeyer, H.  
Cortison-Therapie in der Schwangerschaft  
MED WELT (1962), 2613
- (119) Lohmeyer, H.  
Indikationen, Kontraindikationen und  
Nebenwirkungen der Cortisontherapie  
in der Schwangerschaft  
ZBL GYNÄK 85 (1963), 833
- (120) Lubchenco, L.O., C. Hansman, M. Dressler und  
E. Boyd  
Intrauterine growth as estimated from liveborn  
birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation  
PEDIATRICS 32 (1963), 793

- (121) Malpas, T.  
Foetal malformation and cortisone therapy  
BRIT MED J I (1965), 795
- (122) Margulis, R.R., und C.P. Hodgkinson  
Evaluation of the safety of corticotropin  
(ACTH) and cortisone in pregnancy  
OBSTETR GYNEC 1 (1953), 276
- (123) Margulis, R.R., C.P. Hodgkinson, P.J. Howard  
und E.I. Gordon  
Effects of administration of adrenocortico-  
tropic hormone and cortisone during pregnancy  
upon mothers developing fetuses and infants  
J CLIN ENDOCR 14 (1954), 779
- (124) Marks, R.A. und S.P. Wegryn  
Idiopathic thrombocytopenic purpura  
in pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 77 (1959), 895
- (125) Martius, G.  
Lehrbuch der Geburtshilfe  
Stuttgart, 1974
- (126) Mendel, E.B. und R. Sparkman  
Idiopathic thrombocytopenic purpura  
in pregnancy  
INT COLL SURG 28 (1957), 156
- (127) Mercier-Parot, L. und H. Tuchmann-Duplessis  
Corticothérapie et gestation - étude expérimentale  
GYNEC OBSTETR 56 (1957), 373
- (128) Merkatz, I.R., G.H. Schwartz, D.S. David,  
K.H. Stenzel, R.R. Riggio und J.C. Whitsell  
Resumption of female reproductive function  
following renal transplantation  
J AMER MED ASS 216 (1971), 1749
- (129) Merrill, J.A.  
Cortisone in disseminated lupus erythematosus  
during pregnancy  
OBSTETR GYNEC 6 (1955), 637
- (130) Merz, W.R. und K. Gander  
Cortisol et grossesse  
REV MED SUISSE ROM 84 (1964), 89

- (131) Metzner, H.H.  
Hinweise für die Therapie der Lupus-  
Erythematodes-Formen während der Schwan-  
gerschaft und des Puerperium  
ZBL GYNÄK 91 (1969), 1444
- (132) Migeon, C.J., J. Bertrand und P.E. Wall  
Physiological disposition of 4-C 14-Cortisol  
during late pregnancy  
J CLIN INVEST 36 (1957), 1350
- (133) Migeon, C.J., J. Bertrand, P.E. Wall,  
R.S. Stempfel und H. Prystovsky  
Metabolism and placental transmission of  
hydrocortisone (cortisol) during pregnancy  
AMER J DIS CHILD 94 (1957), 502
- (134) Migeon, C.J., J. Bertrand, C.A. Gemzell,  
E. Cummins und O. Lescure  
The transplacental passage of various  
steroidhormones in midpregnancy  
REC PROGR HORM RES 17 (1961), 207
- (135) Mills, I.H., H.P. Schedl, P.S. Chen und  
F.C. Bartter  
The effect of estrogene administration on the  
metabolism and protein binding of hydrocortisone  
J CLIN ENDOCR 20 (1960), 515
- (136) Möbius, W. und D. Gerl  
Thrombozytopenie und Gestation  
FORTSCHR GEB GYNÄK 39 (1969), 209
- (137) Moore, H., W.J.E. Jessop, D.K. O'Donovan,  
A.P. Barry, B. Quinn und M.I. Drury  
Cortisone in the treatment of toxæmia  
of pregnancy  
BRIT MED J I (1951), 841
- (138) Morrison, J. und N. Kilpatrick  
Low urinary oestriol excretion in pregnancy  
associated with oral prednisone therapie  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 76 (1969), 719
- (139) Murphy, B.E.P.  
Some studies of the protein-binding of steroids  
and their application to the routine micro and  
ultramicro. Measurement of various steroids in  
body fluids by competitive protein-binding  
radio assay  
J CLIN ENDOCR 27 (1967), 973

- (140) Murphy, B.E.P. und R.C. Diez d'Aux  
Steroid levels in the human fetus:  
cortisol and cortisone  
J CLIN ENDOCR 35 (1972), 678
- (141) Murphy, B.E.P., S.J. Clark. I.R. Donald,  
M. Pinsky and D. Vedady  
Conversion of maternal cortisol to cortisone  
during placental transfer to the human fetus  
AMER J OBSTETR GYNEC 118 (1974), 538
- (142) Nathan, D.J. und I. Snapper  
Simultaneous placental transfer of factors  
responsible for L.E. cell formation and  
thrombocytopenia  
AMER J MED 25 (1958), 647
- (143) Nebel, L. und A. Ornoy  
Interdependence of fetal anomalies and placental  
impairment following maternal hypervitaminosis  
D and hypercorticism  
in: Drugs and fetal development  
Plenum New York - London (1972), 251
- (144) Newmark, F.M.  
Thrombocytopenic purpura in pregnancy  
J AMER MED ASS 158 (1955), 646
- (145) Oakey, R.E.  
The interpretation of urinary oestrogen  
and pregnandiol excretion in pregnant  
women receiving corticosteroids  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 77 (1970), 922
- (146) Oakey, R.E.  
The progressive increase in estrogen production  
in human pregnancy: an appraisal of the factors  
possible  
VIT & HORM 28 (1970), 1
- (147) Oppelt, H.G.  
Hyperemesistherapie mit Cortison  
(Prednison) und ACTH  
ARCH GYNÄK 204 (1967), 250
- (148) Oppenheimer, E.H.  
Lesions in the adrenals of an infant following  
maternal corticosteroid therapy  
BULL JOHNS HOPKINS HOSP 114 (1964), 146

- (149) Parviainen, S., K. Soiva und C.A. Ehrnrooth  
On the effect of cortisone in toxæmia of pregnancy  
ACTA ENDOCR 8 (1951), 327
- (150) Paul, D.H. und S.A. D'Angelo  
Dexamethasone and corticosterone administration  
to pregnant rats: effects on pituitary-adrenocor-  
tical function in the newborn  
PROC SOC EXP BIOL 140 (1972), 1360
- (151) Pinsky, L., und A.M. DiGeorge  
Cleft palate in the mouse: a teratogenic  
index of glucocorticoid potency  
SCIENCE 147 (1965), 862
- (152) Popert, A.J.  
Pregnancy and adrenocortical hormones  
BRIT MED J I (1962), 967
- (153) Preisler, O.  
Ist eine langdauernde Cortisonbehandlung in  
der Schwangerschaft für das Kind schädlich?  
ZBL GYNÄK 82 (1960), 657
- (154) Rees, H.A. und D.A. Williams  
Long-term steroid therapy in chronic  
intractable asthma  
BRIT MED J I (1962), 1575
- (155) Reisman, L.E. und A. Matheny  
Corticosteroids in pregnancy  
LANCET I (1968), 592
- (156) Ricks, P.  
Pregnancy and lupus erythematosus  
OBSTETR GYNEC 20 (1962), 36
- (157) Rivière, M., L. Chastrusse, J.P. Dubecq,  
G. Lesbats und G. Maleviale  
Accidents néo-nataux survenus après  
corticothérapie  
BULL SOC GYNEC OBSTETR 15 (1963), 627
- (158) Robson, J.M. und A.A. Sharaf  
Interruption of pregnancy with ACTH  
and cortisone  
J PHYSIOL 114 (1951), 11 P
- (159) Roess, T.J.  
Acute rheumatic fever with carditis in pregnancy  
N ENGLAND J MED 258 (1958), 605

- (160) Rogers, T.E.  
Thrombocytopenia in pregnancy  
following splenectomy  
AMER J ABSTETR GYNEC 78 (1959), 806
- (161) Rolf, B.B.  
Corticosteroids and pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 95 (1966), 339
- (162) Ross, R. und E.D. Goldsmith  
Histochemical studies of effects of  
cortisone on fetal and newborn rats  
PROC SOC EXP BIOL 90 (1955), 50
- (163) Rupek, R. und H.U. Feldman  
Arzneimittelverordnugn an Schwangere  
KLINIKARZT 1 (1972), 100
- (164) Safriel, O.J., A. Ornoy, L. Nebel und  
N. Finkelstein  
The effects of cortisone and of estradiol given  
to pregnant rats on the structural differentiation  
of the adrenal cortex and the ovary in their  
offspring  
in: drugs and fetal development  
Plenum New York - London (1972), 243
- (165) Salzberger, M. und Z. Koren  
Pregnancy associated with thrombocytopenic  
purpura and eclampsia  
AMER J ABSTETR GYNEC 76 (1958), 1275
- (166) Sato, H.  
Effect of adrenocorticoids during pregnancy  
LANCET II (1963), 1235
- (167) Schäfer, E.L. und R. Buchholz  
Nebenwirkungen und Gefahren der Hormontherapie  
Stuttgart, 1974
- (168) Schaefer, G. und F. Silberman  
Pregnancy complicated by asthma  
AMER J OBSTETR GYNEC 82 (1961), 182
- (169) Schatz, M.R. Patterson, S. Zeitz, J. O'Rourke  
und H. Melam  
The use of corticosteroids in the pregnant  
asthmatic  
J ALLERGY CLIN IMMUN 55 (1975), 123

- (170) Schindler, A.E.  
Die Funktion der fetalen Nebenniere  
DTSCH MED WSCHR 97 (1972), 1712
- (171) Schmidt, I.G. und R.A. Hoffmann  
Effects of ACTH on pregnant monkeys  
and their offspring  
ENDOCRINOLOGY 55 (1954), 125
- (172) Schwedt, E.W.  
Über die Cortison-Behandlung der Frühgestosen  
ZBL GYNÄC 88 (1966), 250
- (173) Serment, H. und H. Ruf  
Corticothérapie et grossesse  
BULL SOC GYNEC OBSTETR 20 (1968), 77
- (174) Serment, H., J. Charpin, G. Tessier und A. Felce  
Corticothérapie et grossesse  
BULL SOC GYNEC OBSTETR 20 (1968), 159
- (175) Siebert, G.  
Prednisolon in der Gravidität  
MED KLIN 54 (1959), 2239
- (176) Siguier, F., P. Godeau, R. Levy, J.L. Binet  
und B. Rueff  
Lupus érythémateux et grossesse  
SEM HOP 41 (1965), 1069
- (177) Silberman, I.A. und D.A. Adams  
The nephrotic syndrome and pregnancy  
N ENGLAND J MED 267 (1962), 1286
- (178) Sirbu, P., A. Nandris, M. Fotino, A. Zugravescou,  
E. Damian, A. Duca und M. Nicolaescu  
Considérations sur la corticothérapie chez les  
femmes isoimmunisées anti-Rh et la valeur de  
l'exsanguino-transfusion de leur nouveau-nés  
GYNEC OBSTETR 59 (1960), 435
- (179) Slaunwhite, W.R. und A.A. Sandberg  
Transcortin: a corticosteroid-binding  
protein of plasma  
J CLIN INVEST 38 (1959), 384

- (180) Slaunwhite, W.R., G.N. Lockie, N. Back  
und A.A. Sandberg  
Inactivity in vivo of transcortin-bound  
cortisol  
SCIENCE 135 (1962), 1062
- (181) Smith, R.C., J. Dent und V. Derbes  
Acneform eruption on an infant after antepartum  
and neonatal cortisone therapy  
ARCH DERM & SYPH 67 (1952), 630
- (182) Sönnichsen, N., H. Barthelmes, H.H. Metzner  
und H. Schleicher  
Zur Therapie des Lupus erythematoses während  
der Schwangerschaft  
DTSCH GESUNDH 24 (1969), 541
- (183) Spellacy, W.N., W.C. Buhi, F.C. Riggall und  
K.L. Holsinger  
Human amniotic fluid lecithin/sphingomyelin  
ration changes with estrogen or glucocorticoid  
treatment  
AMER J OBSTETR GYNEC 115 (1973), 216
- (184) Staemmler, H.-J.  
Über die Therapie der Hyperemesis gravidarum  
mit Nebennierenrindenhormonen und ACTH  
DTSCH MED WSCHR 79 (1954), 84
- (185) Staemmler, H.-J.  
Neue Wege zu einer kausalen Therapie der  
Hyperemesis gravidarum  
KLIN WSCHR 33 (1955), 455
- (186) Staemmler, H.-J.  
Erfahrungen mit Depot-ACTH bei Hyperemesis  
gravidarum  
GEBH U FRHEILK 15 (1955), 788
- (187) Stamm, H.  
Medikamente in der Schwangerschaft  
MED KLIN 65 (1970), 1609
- (188) Stevanović, D.V.  
Pemphigus, Schwangerschaft und Cortisontherapie  
HAUTARZT 17 (1966), 118
- (189) Stevenson, A.C. et al.  
Harelip (G 1), Harelip and associated cleft  
palate (G 2) and posterior cleft palate (G 3)  
in: BULL OF THE WHO 34 (1966) Suppl. 47

- (190) Sutherland, J.M. und I.J. Light  
The effect of drugs upon the developing fetus  
PEDIATR CLIN N AMER 12 (1965), 781
- (191) Szalontai, S., T. Bálint und T. Kovács  
Idiopathische thrombopenische Purpura  
und Schwangerschaft  
ZBL GYNÄK 85 (1963), 1023
- (192) Tancer, M.L.  
Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 79 (1960), 148
- (193) Tenney, D. und A.B. Little  
Obstetrics  
N ENGLAND J MED 259 (1958), 625
- (194) Tescher, M., P. Morin, A. Astier, J. Techenet,  
P. Engelmann und P. Dieulangard  
Cortisolémie et grossesse  
SEM HOP 50 (1974), 1341
- (195) Thalhammer, O.  
Pränatale Erkrankungen des Menschen  
Stuttgart (1967), 332
- (196) Tietze, K.  
Die Behandlung früher Schwangerschafts-  
beschwerden mit Prednisolon  
MED KLIN 54 (1959), 1559
- (197) Turner, S.J., L. Le Vine und A. Rothman  
Lupus erathematosus and pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 70 (1955), 102
- (198) Vermelin, H. und P. Dellestable  
Danger da la corticothérapie en cours de grossesse  
BULL SOC GYNEC OBSTETR 13 (1961), 458
- (199) Walker, B.E.  
Cleft palate produced in mice by human-  
equivalent dosage with triamcinolone  
SCIENCE 149 (1965), 862
- (200) Walker, B.E.  
Induction of cleft palate in rabbits by  
several glucocorticoids  
PROC SOC EXP BIOL 125 (1967), 1281
- (201) Wallace, E.Z. and A.C. Carter  
Studies and the mechanism of the plasma  
17-hydroxycorticosteroid elevation induced  
in man by estrogens  
J CLIN INVEST 39 (1960), 60

- (202) Wallace, S.J. und E.A. Michie  
A follow-up study of infants born to mothers  
with low oestriol excretion during pregnancy  
LANCET II (1966), 560
- (203) Walsh, S.D. und I.W.B. Grant  
Corticosteroids in treatment of chronic asthma  
BRIT MED J II (1966), 796
- (204) Walsh, S.D. und F.R. Clark  
Pregnancy in patients on long-term cortico-  
steroid therapy  
SCOT MED J 12 (1967), 302
- (205) Warburton, D., D.G. Trasler, A. Naylor,  
J.R. Miller und F.C. Fraser  
Pitfalls in tests for teratogenicity  
LANCET II (1962), 1116
- (206) Warm, R.  
Die Hyperemesis gravidarum: Erfolge moderner  
Therapie  
DTSCH GSH 18 (1963) 1
- (207) Warrel, D.W. und R. Taylor  
Outcome for the foetus of mothers receiving  
prednisolone during pregnancy  
LANCET I (1968), 117
- (208) Watson, P.S.  
Pregnancy and idiopathic thrombocyto-  
penic purpura  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 66 (1959), 124
- (209) Wells, C.N.  
Treatment of hyperemesis gravidarum with cortisone  
AMER J OBSTETR GYNEC 66 (1953), 598
- (210) Wells, G.C. und R.M. Ballard  
Management of pemphigus vulgaris during pregnancy  
PROC ROY SOC MED 62 (1969), 666
- (211) Whitely, H.J. und H.B. Stoner  
The effect of pregnancy on the human  
adrenal cortex  
J ENDOCR 14 (1957), 325

- (212) Will, I.  
Cortison in der Schwangerschaft?  
MÜNCH MED WSCHR 102 (1960), 98
- (213) Wist, A. und Wirtanen R.  
Monster by a mother treated with cortisone  
during pregnancy  
ANN CHIR GYNAEC FENNIAE 52 (1963), 271
- (214) Woollam, D.H.M.  
The experimental approach to the problem  
of the congenital malformations  
AMER ROY COLL SURG 72 (1958), 401
- (215) Wotiz, H.H. und H.F. Martin  
Gas-chromatographic estimation of  
estrogens in pregnancy urines  
FED PROC 20 (1961), 199
- (216) Wyss, H.J.  
Oestriol- und Pregnandiolausscheidung in  
der zweiten Schwangerschaftshälfte  
Bern 1970
- (217) Yackel, D.B., R.D. Kempers und W.M. McConahey  
Adrenocorticosteroid therapy in pregnancy  
AMER J OBSTETR GYNEC 96 (1966), 985
- (218) Zilliacus, H. und H. Kallio  
Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy  
J OBSTETR GYNAEC BRIT COMMONW 69 (1962), 469

8 . L E B E N S L A U F  
=====

- Am 19. August 1951 wurde ich, Werner Vietze, als 4. Kind des akademischen Malers, Prof. Josef Vietze und seiner Frau Dr. Konstanze Vietze, geb. Lopatta in Engedey, im Berchtesgadener Land geboren.
- Im September 1957 trat ich in die einklassige Volksschule Engedey ein, die ich vier Jahre lang besuchte.
- Im September 1961 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium Berchtesgaden über, an dem ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte. Bis zum November 1971 absolvierte ich meinen sozialen Zivildienst, zuletzt im Kreiskrankenhaus Berchtesgaden.
- Zum darauffolgenden Wintersemester immatrikulierte ich mich für das Studium an der Ludwig Maximilians-Universität in München.
- Im Verlauf meines Medizinstudiums legte ich dort folgende Prüfungen ab:
- Oktober 1972 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
- April 1974 Ärztliche Vorprüfung
- März 1975 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach AO
- Am 30. Mai 1975 heiratete ich die Studentin der Germanistik/Anglistik, Barbara Vietze, geborene Krüger.
- Am 2. Juli 1976 wurde unser Sohn Rainer geboren.









